

GOODMAN & GILMAN

EDITORES RESPONSÁVEIS

JOEL G. HARDMAN, Ph.D.

*Professor of Pharmacology, Emeritus
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee*

LEE E. LIMBIRD, Ph.D.

*Professor of Pharmacology
Associate Vice Chancellor for Research
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee*

EDITOR-CONSULTOR

ALFRED GOODMAN GILMAN, M.D., Ph.D., D.Sc. (Hon.)

*Raymond and Ellen Willie Distinguished Chair in Molecular Neuropharmacology
Regental Professor and Chairman, Department of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas*

GOODMAN & GILMAN

As BASES FARMACOLÓGICAS DA TERAPÊUTICA

10ª edição



Rio de Janeiro Lisboa Bangkok Beijing Bogotá Caracas
Cidade do México Cingapura Londres Madri Milão Montreal
Nova Delhi Santiago Seul Sydney Taipé Toronto

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os editores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, em vista da possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, nem os editores nem qualquer outro elemento envolvido na preparação ou publicação deste trabalho garantem que as informações aqui contidas sejam, em todos os aspectos, exatas ou completas. Os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alterações na dose recomendada nem nas contra-indicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Goodman & Gilman
As Bases Farmacológicas da Terapêutica
DÉCIMA EDIÇÃO
ISBN 85-86804-28-2

A reprodução total ou parcial deste volume por quaisquer formas ou meios, sem o consentimento escrito da editora, é ilegal e configura apropriação indevida dos direitos intelectuais e patrimoniais dos autores.

Todos os direitos desta décima edição em português estão reservados
© 2005 para a McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda.
Rua da Assembléia, 10 / 2319
20011-000 Centro Rio de Janeiro RJ

The McGraw-Hill Companies

Tradução da décima edição em inglês de GOODMAN & GILMAN THE
FARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS.
ISBN 0-07-135469-7
Copyright © 2001, 1996, 1990, 1985, 1980, 1975, 1970, 1965, 1955,
1941 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Editoração eletrônica e capa
Carlos Alberto Herszterg
Raquel Roman
Rio de Janeiro – RJ

Fotolitos
DOMUS – Projeto Gráfico & Fotolito Digital
Petrópolis – RJ

Este livro foi composto em Times Roman corpo 9. Os editores desta versão brasileira foram Tony Coelho e Sandra Barreto de Carvalho.

CIP-Brasil. Catalogação na fonte Sindicato Nacional dos Editores de Livros, RJ

G66 Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica / editores responsáveis, Joel G. Hardman, Lee E. Limbird; editor-consultor, Alfred Goodman Gilman; [tradução da 10. ed. original, Carla de Mello Vorsatz... et al.; revisão técnica, Almir Lourenço da Fonseca]. – Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005
il.;

Tradução de: Goodman & Gilman The pharmacological basis of therapeutics
Apêndices
Inclui bibliografia
ISBN 85-86804-28-2

I. Farmacologia. 2. Quimioterapia. I. Goodman, Louis S., 1906-2000. II. Hardman, Joel G. III. Limbird, Lee E. IV. Gilman, Alfred Goodman, 1941-. V. Título: As bases farmacológicas da terapêutica.

02-2063

CDD 615.7
CDU 615.2

Esta obra se terminó de imprimir
en marzo de 2004, en
Litográfica Ingramex, S.A. de C.V.
Centeno 162-1
Col. Granjas Esmeralda
México, D.F.

A McGraw-Hill tem forte compromisso com a qualidade e procura manter laços estreitos com seus leitores. Nosso principal objetivo é oferecer obras de qualidade, a preços justos, e um dos caminhos para atingir essa meta é ouvir o que os leitores têm a dizer. Portanto, se você tem dúvidas, críticas ou sugestões, entre em contato conosco — preferencialmente por correio eletrônico (mail@mcgraw-hill.com.br) — e nos ajude a aprimorar nosso trabalho. Teremos prazer em conversar com você.
Em Portugal use o endereço servico_clientes@mcgraw-hill.com.

COLABORADORES*

Huda Akil, Ph.D. [23]

Codirector and Senior Research Scientist, Mental Health Research Institute, and Gardner Quattron Distinguished Professor of Neuroscience in Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Ross J. Baldessarini, M.D. [19, 20]

Professor of Psychiatry and Neuroscience, Harvard Medical School; Director, Laboratories for Psychiatric Research, Mailman Research Center; Director, Bipolar and Psychiatric Disorders Program, McLean Division of Massachusetts General Hospital, Belmont, Massachusetts

Charles Beattie, M.D., Ph.D. [13]

Professor and Chair, Department of Anesthesiology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

John E. Bennett, M.D. [49]

Head, Clinical Mycology Section, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Thomas P. Bersot, M.D., Ph.D. [36]

Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Associate Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease; Chief, Lipid Clinic, San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Floyd E. Bloom, M.D. [12]

Chair, Department of Neuropharmacology, The Scripps Research Institute, La Jolla, California

Jeffrey A. Bluestone, Ph.D. [53]

A.W. and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Medicine, and Director, University of California San Francisco Diabetes Center, Metabolic Research Unit and Hormone Research Institute, San Francisco, California

Lewis E. Braverman, M.D. [57]

Professor of Medicine and Chief, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts

Joan Heller Brown, Ph.D. [7]

Professor of Pharmacology, School of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California

Nancy J. Brown, M.D. [25, 33]

Associate Professor of Medicine and Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Paul Calabresi, M.D. [52]

Professor and Chair Emeritus, Department of Medicine, Brown University School of Medicine, Providence, Rhode Island

William A. Catterall, Ph.D. [15]

Professor and Chair, Department of Pharmacology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

Bruce A. Chabner, M.D. [52]

Chief, Division of Hematology and Oncology, Massachusetts General Hospital, and Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Henry F. Chambers, III, M.D. [43, 46, 47]

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, and Chief, Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Dennis S. Charney, M.D. [17]

Chief, Mood and Anxiety Disorder Research Program, National Institutes of Mental Health, Bethesda, Maryland

Wilson Colucci, M.D. [34]

Professor of Medicine and Physiology, Boston University School of Medicine, and Chief, Cardiovascular Medicine, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts

Ann M. Coulston, M.S., R.D. [63, 64]

Nutrition Consultant, Hartner/Coulston Nutrition Associates, Stanford University Medical School, Woodside, California

C. Michael Crowder, M.D., Ph.D. [14]

Assistant Professor, Departments of Anesthesiology and Molecular Biology and Pharmacology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Stephen N. Davis, M.D. [61]

Rudolph Kampmeier Professor of Medicine and Molecular Physiology and Biophysics, and Chief, Division of Diabetes and Endocrinology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Lynn A. Drake, M.D. [65]

Lecturer, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Lauralea Edwards, Ph.D. [Appendix I]

Pharmaceutical Consultant, Mill Creek, Washington

Alex S. Evers, M.D. [14]

Henry Mallinckrodt Professor of Anesthesiology and Professor of Molecular Biology and Pharmacology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Alan P. Farwell, M.D. [57]

Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts

Michael F. Fleming, M.D., MPH [18]

Professor of Family Medicine, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin

* Os números entre colchetes indicam os capítulos que cada colaborador escreveu.

Rocio Garcia-Carbonero, M.D. [52]

Visiting Fellow, Massachusetts General Hospital and Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

Alfred L. George, Jr., M.D. [5]

Professor of Medicine and Pharmacology, and Director, Division of Genetic Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Alfred Goodman Gilman, M.D., Ph.D., D.Sc. (Hon.)**[Introduction to Section I]**

Raymond and Ellen Willie Distinguished Chair in Molecular Neuropharmacology, Regental Professor and Chair, Department of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Daryl K. Granner, M.D. [61]

Professor of Molecular Physiology and Biophysics, and Director, Vanderbilt Diabetes Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Howard B. Gutstein, M.D. [23]

Director of Research, Division of Anesthesiology, Critical and Palliative Care, and Associate Professor Departments of Anesthesiology and Molecular Genetics, MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, Texas

David W. Haas, M.D. [51]

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

R. Adron Harris, Ph.D. [17, 18]

Professor Section on Neurobiology, Colleges of Natural Sciences and Pharmacy, and Director, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research, University of Texas at Austin, Austin, Texas

Frederick G. Hayden, M.D. [50]

Stuart S. Richardson Professor of Clinical Virology, Professor of Internal Medicine and Pathology, and Associate Director, Clinical Microbiology Laboratory, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, Virginia

Robert S. Hillman, M.D. [54]

Professor of Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont

Brian B. Hoffman, M.D. [6, 10]

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Geriatrics Research, Education and Clinical Center, Veterans Affairs Medical Center, Palo Alto, California

Willemijntje A. Hoogerwerf, M.D. [37]

Assistant Professor of Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Edwin K. Jackson, Ph.D. [29, 30, 31]

Professor of Pharmacology and Medicine, and Associate Director, Center for Clinical Pharmacology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Syed Fazle-Ali Jafri, M.D. [39]

Assistant Professor of Internal Medicine and Clinical Associate Director, Division of Gastroenterology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Roger A. Johns, M.D. [16]

Mark C. Rogers Professor and Chair, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Terry P. Kenakin, Ph.D. [2]

Principal Research Scientist, Glaxo Wellcome Research and Development, Research Triangle Park, North Carolina

David M. Kerins, M.D. [32]

Assistant Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Curtis D. Klagsbrun, Ph.D. [4, 67, 68]

Professor of Pharmacology and Toxicology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Alan M. Krensky, M.D. [53]

Shelagh Galligan Professor of Pediatrics and Chief, Division of Immunology & Transplantation Biology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California

Lawrence M. Lichtenstein, M.D., Ph.D. [28]

Professor of Medicine and Director, Division of Clinical Immunology. The Johns Hopkins University School of Medicine, Director, Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, Maryland

Paul R. Lichter, M.D. [66]

F. Bruce Fralick Professor of Ophthalmology and Chair, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Michigan, W.K. Kellogg Eye Center, Ann Arbor, Michigan

David S. Loose-Mitchell, Ph.D. [58]

Associate Professor of Integrative Biology and Pharmacology, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

Kenneth Mackie, M.D. [15]

Associate Professor of Anesthesiology and of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

Robert W. Mahley, M.D., Ph.D. [36]

Professor of Pathology and Medicine, University of California, San Francisco, and Director, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, California

Philip W. Majerus, M.D. [55]

Professor of Medicine and Biochemistry, Division of Hematology, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri

Robert Marcus, M.D. [62, 63, 64]

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, and Director, Aging Study Unit, Geriatrics Research, Education and Clinical Center, Veterans Affairs Medical Center, Palo Alto, California

Steven E. Mayer, Ph.D. [11]

Professor Emeritus of Pharmacology, University of California San Diego, La Jolla, California

James O. McNamara, M.D. [21]

Carl R. Deane Professor of Neuroscience in the Departments of Medicine (Neurology), Neurobiology, and Pharmacology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

S. John Mihic, Ph.D. [17, 18]

Associate Professor, Section of Neurobiology, College of Natural Sciences, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research, University of Texas at Austin, Austin, Texas

Eric J. Moody, M.D. [16]

Associate Professor of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Sayoko E. Moroi, M.D., Ph.D. [66]

Assistant Professor of Ophthalmology, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Michigan, W. K. Kellogg Eye Center, Ann Arbor, Michigan

Jason D. Morrow, M.D. [26, 27]

F. Tremaine Billings Professor of Medicine and Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Alan S. Nies, M.D. [3]

Senior Vice President, Clinical Sciences, Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey

John A. Oates, M.D. [33]

Thomas F. Frist Sr. Professor of Medicine and Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D. [24]

Professor and Vice Chair, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, and Chief of Psychiatry, Veterans Administration Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania

Henry Ooi, M.B., M.R.C.P.I. [34]

Cardiomyopathy Fellow, Section of Cardiology, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts

Keith L. Parker, M.D., Ph.D. [56, 60]

Wilson Distinguished Professor of Biomedical Research, Departments of Internal Medicine and Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Pankaj J. Pasricha, M.D. [37, 38, 39]

Associate Professor of Medicine, Anatomy and Neuroscience; Senior Scientist, Department of Biomedical Engineering; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Texas Medical Branch Galveston, Texas

Luiz Paz-Ares, M.D. [52]

Department of Medical Oncology, Hospital Universitario, Doce de Octubre, Madrid, Spain

William A. Petri Jr., M.D., Ph.D. [44, 45, 48]

Professor of Internal Medicine, Pathology, and Microbiology, Division of Infectious Diseases, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, Virginia

Stephen Paul Raffanti, M.D. [51]

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine Nashville, Tennessee

L. Jackson Roberts, II, M.D. [25, 26, 27]

Professor of Pharmacology and Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

David Robertson, M.D. [32]

Professor of Medicine, Pharmacology, and Neurology, and Director, Clinical Research Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Rose Marie Robertson, M.D. [32]

Professor and Vice Chair for Special Projects Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Dan Roden, M.D., C.M. [35, Appendix I]

Professor of Medicine and Pharmacology, and Director Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Christopher S. Rogers, B.S. [5]

Graduate Student, Department of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Elliott M. Ross, Ph.D. [2]

Professor of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

David Ryan, M.D. [52]

Instructor in Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Elaine Sanders-Bush, Ph.D. [11]

Professor of Pharmacology and Psychiatry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Bernard P. Schimmer, Ph.D. [56, 60]

Professor of Medical Research and Pharmacology, Banting & Best Department of Medical Research, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Danny D. Shen, Ph.D. [Appendix II]

Professor and Chair, Department of Pharmacy, University of Washington School of Pharmacy, Seattle, Washington

Brett A. Simon, M.D., Ph.D. [16]

Associate Professor of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Peter J. Snyder, M.D. [59]

Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

George M. Stancel, Ph.D. [58]

Dean, Graduate School of Biomedical Sciences, and Professor of Integrative Biology and Pharmacology, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

David G. Standaert, M.D., Ph.D. [22]

Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Neurology, Boston, Massachusetts

Terry B. Strom, M.D. [53]

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Bruce A. Sullenger, Ph.D. [5]

Vice Chair, Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Steven H. Sutter, M.D. [65]

Assistant Professor of Dermatology, University of Oklahoma College of Medicine, Oklahoma City, Oklahoma

Frank I. Tarazi, Ph.D. [20]

Assistant Professor of Psychiatry and Neuroscience, Harvard Medical School, and Associate Neuropharmacologist, Mailman Research Center, McLean Division of Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Palmer Taylor, Ph.D. [6, 7, 8, 9]

Sandra and Monroe Trout Professor and Chair, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California

Kenneth E. Thummel, Ph.D. [Appendix II]

Associate Professor of Pharmaceutics, University of Washington School of Pharmacy, Seattle, Washington

Douglas M. Tollefsen, M.D., Ph.D. [55]

Professor of Medicine, Division of Hematology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

James W. Tracy, Ph.D. [40, 41, 42]

Professor of Comparative Biosciences and Pharmacology, Associate Dean for Research and Graduate Training, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Bradley J. Udem, Ph.D. [28]

Professor of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, Maryland

Leslie T. Webster, Jr., M.D., Sc.D. (Hon.) [40, 41, 42]

John H. Hord Professor of Pharmacology, Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio

Grant R. Wilkinson, Ph.D., D.Sc. [1]

Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Eric L. Wyatt, M.D. [65]

Dermatologist in private practice, Oklahoma City, Oklahoma

Anne B. Young, M.D., Ph.D. [22]

Julianne Dorn Professor of Neurology, Harvard Medical School, and Chief, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

CONSULTORES

Joseph Awad, M.D.
Jeffrey Balser, M.D., Ph.D.
Douglas H. Brown, M.D.
Brian M. Cox, Ph.D.
Lauralea Edwards, Ph.D.
Raymond C. Harris, Jr., M.D.
J. Harold Helderman, M.D.
Christopher D. Lind, M.D.
Denis M. O'Day, M.D.
Paul Ragan, M.D.
William Schaffner, M.D.
Richard G. Shelton, M.D.
Douglas E. Vaughan, M.D.
Ronald G. Wiley, M.D., Ph.D.
Alastair Wood, M.D.

Revisão de Conteúdo

Almir Lourenço da Fonseca

*Diretor da Divisão de Saúde da Policlínica José Paranhos Fontenelle,
Secretaria Municipal de Saúde, Rio de Janeiro, RJ.
Diretor Científico do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF).*

Tradução

Carla de Mello Vorsatz
Carlos Henrique Cosendey
Denise Costa Rodrigues
Marco Antonio Valejo
Patricia Lydie Voeux

PREFÁCIO

A décima edição de *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica* marca o sexagésimo aniversário do livro. Os objetivos que nortearam os dois autores originais ao escreverem a primeira edição continuaram a orientar os autores e redatores das edições subseqüentes, incluindo-se a presente edição. Esses objetivos — expressos no prefácio da primeira edição, reproduzido nas páginas seguintes — são: correlacionar a farmacologia com as ciências médicas afins; reinterpretar as ações e indicações dos fármacos sob a perspectiva dos importantes avanços da medicina; e dar ênfase à aplicação da farmacodinâmica na terapêutica.

Queremos expressar nossos agradecimentos aos novos colaboradores e aos autores que voltaram a contribuir para esta edição, por terem trabalhado diligentemente para revisar e atualizar seus capítulos, em um campo sujeito a constantes alterações, a um ritmo acelerado; além disso, sentimos gratos aos nossos consultores, que revisaram e fizeram sugestões para a melhora de alguns capítulos. Também temos a satisfação de agradecer a três outras pessoas, que desempenharam papéis indispensáveis na preparação da presente edição. Laureale Edwards, Ph.D, realizou revisões detalhadas e rebuscadas do texto, buscando a precisão das informações farmacêuticas, além de ajudar aos redatores no planejamento inicial da edição. Tracy Shields, atuando como assistente editorial, trabalhou com afinco, eficiência e muita iniciativa na preparação dos originais finais dos capítulos submetidos ao editor e na documentação precisa das referências. Lynne Hutchison atuou como gerente editorial desta edição. Sua organização e administração excelentes do trabalho editorial, suas interações eficazes e diplomáticas com os colaboradores e o editor, suas habilidades literárias bem desenvolvidas e seu entusiasmo pelo projeto possibilitaram a reunião dos diversos componentes do livro de maneira precisa e dentro dos prazos. A conclusão desta edição não teria sido possível, muito menos agradável, sem o esforço dedicado dessas mulheres talentosas. Também gostaríamos de agradecer a John Morriss e Kathleen McCullough, da McGraw-Hill.

A época da publicação da décima edição deste livro, a primeira do novo milênio, é significativa. Vivemos uma revolução espetacular na biologia e na ciência médica, acompanhada inexoravelmente do

acesso sem precedentes à informação. A nós impressiona a profunda tensão entre conhecimento e sabedoria, ambos buscados sofregamente. Contudo, conhecimento e sabedoria opõem-se um ao outro, principalmente quando ensinamos, escrevemos e raciocinamos. Como podemos transmitir nossa herança intelectual e, ao mesmo tempo, conservar o contexto necessário de discernimento e aplicabilidade? Como serão os livros biomédicos na próxima década? Por certo não serão apenas um banco de dados; as páginas impressas ainda terão espaço como meio necessário de análise e raciocínio.

Nossa história aponta alguns caminhos para vencer esse desafio. Muitas pessoas afirmam que o crédito por estabelecer a farmacologia como disciplina cabe à primeira edição deste livro. Esse galardão não foi conquistado devido à exposição organizada dos fatos, mas sim pela síntese das informações farmacológicas e sua aplicação na ciência médica. Os autores originais deste livro, Louis S. Goodman e Alfred Gilman, deram muitas contribuições como pesquisadores, professores e sábios orientadores, mas os críticos ressaltam a criação desta obra como a sua realização mais notável. Essa opinião é motivada pela continuidade do livro em dez edições ininterruptas. O leitor atento pode encontrar nesta edição muitos trechos eruditos, que apareciam na primeira e segunda edições deste livro. A sétima edição (1985) foi dedicada a Alfred Gilman, pouco depois de sua morte. A oitava (1990) foi dedicada a Louis Goodman, que se afastou da função de editor principal. Louis Goodman, o criador deste livro, morreu em 19 de novembro de 2000. Ele é lembrado afetuosamente pela sabedoria, pela erudição, pelo senso de humor irrefreável, pelo senso impecável de perfeição e pelos discursos apaixonados e bem-sucedidos, frente àqueles que se levantavam para desafiá-lo.

Mais uma vez, dedicamos a presente edição a Louis S. Goodman e Alfred Gilman, em reconhecimento por sua visão e suas muitas contribuições, mantendo a esperança de que a meta alcançada pela primeira edição deste livro seja também atendida por esta e pelas próximas edições. Um livro como este conservará seu valor extraordinário, caso seus herdeiros sigam os preceitos primordiais estabelecidos por esses dois homens.

ALFRED GOODMAN GILMAN
JOEL G. HARDMAN
LEE E. LIMBIRD

PREFÁCIO DA PRIMEIRA EDIÇÃO

Três objetivos orientaram a redação deste livro: correlação da farmacologia com as ciências médicas afins, reinterpretação das ações e do uso dos fármacos sob o ângulo dos avanços importantes da medicina, e ênfase na aplicação da farmacodinâmica à terapêutica.

Embora a farmacologia seja uma ciência médica básica autônoma, ela emprega e contribui generosamente para muitas outras matérias do currículo médico, tanto do ciclo básico quanto do profissional. Por conseguinte, a correlação entre dados estritamente farmacológicos e a medicina como um todo é fundamental para a apresentação da farmacologia aos estudantes e aos médicos. Além disso, a reavaliação das ações e usos de agentes terapêuticos já conhecidos segundo os recentes avanços nas ciências médicas é tão importante em um livro-texto de farmacologia quanto a descrição de novas substâncias. Por fim, como se percebe pelo título deste livro, a ênfase é dada ao lado clínico da farmacologia. Isso é essencial porque os estudantes de medicina precisam aprender farmacologia do ponto de vista das ações e dos usos de substâncias na prevenção e no tratamento de doenças. Para o estudante os dados farmacológicos são, em si mes-

mos, desprovidos de valor, a menos que ele consiga aplicá-los à prática clínica. Este livro também foi escrito para o médico, oferecendo a este uma oportunidade de manter-se atualizado com as mais novas abordagens terapêuticas e de adquirir os princípios básicos necessários para a prescrição racional de medicamentos na prática diária.

Os critérios empregados para a seleção das referências bibliográficas merecem alguns comentários. Obviamente não é recomendável, se não impossível, documentar todos os fatos incluídos neste livro. Assim sendo, deu-se preferência aos artigos de revisão, à literatura sobre novas substâncias e às contribuições originais sobre assuntos controvertidos. Na maioria dos casos, apenas as mais recentes investigações foram citadas. Com o propósito de encorajar o uso livre da bibliografia, as referências consistem basicamente de artigos e livros publicados em inglês.

Os autores agradecem muito aos seus colegas na Yale University School of Medicine por sua ajuda generosa e por suas valiosas críticas. Agradecem em especial ao Professor Henry Gray Barbour, cujo constante encorajamento e aconselhamento foram inestimáveis.

LOUIS S. GOODMAN
ALFRED GILMAN

CONTEÚDO

SEÇÃO I PRINCÍPIOS GERAIS

- INTRODUÇÃO, 1
Alfred Goodman Gilman
- 1 FARMACOCINÉTICA: DINÂMICA DA ABSORÇÃO, DA DISTRIBUIÇÃO E DA ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS, 3
Grant R. Wilkinson
- 2 FARMACODINÂMICA: MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS E RELAÇÃO ENTRE SUA CONCENTRAÇÃO E SEU EFEITO, 25
Elliott M. Ross e Terry P. Kenakin
- 3 PRINCÍPIOS DA TERAPÊUTICA, 35
Alan S. Nies
- 4 PRINCÍPIOS DA TOXICOLOGIA E TRATAMENTO DO ENVENENAMENTO, 51
Curtis D. Klaassen
- 5 TERAPIA GENÉTICA, 63
Christopher S. Rogers, Bruce A. Sullenger e Alfred L. George, Jr.

SEÇÃO II FÁRMACOS QUE AGEM EM SINAPSES E LOCAIS NEUROEFETORES JUNCIONAIS

- 6 NEUROTRANSMISSÃO: OS SISTEMAS NERVOSOS AUTÔNOMO E MOTOR SOMÁTICO, 89
Brian B. Hoffman e Palmer Taylor
- 7 AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS, 119
Joan Heller Brown e Palmer Taylor
- 8 AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS, 133
Palmer Taylor
- 9 AGENTES QUE ATUAM NA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E NOS GÂNGLIOS AUTÔNOMOS, 147
Palmer Taylor
- 10 CATECOLAMINAS, FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS, 163
Brain B. Hoffman
- 11 AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA), 205
Elaine Sanders-Bush e Steven E. Mayer

SEÇÃO III FÁRMACOS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

- 12 NEUROTRANSMISSÃO E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL, 223
Floyd E. Bloom
- 13 HISTÓRIA E PRINCÍPIOS DA ANESTESIOLOGIA, 245
Charles Beattie

- 14 ANESTÉSICOS GERAIS, 257
Alex S. Evers e C. Michael Crowder
- 15 ANESTÉSICOS LOCAIS, 279
William Catterall e Kenneth Mackie
- 16 GASES TERAPÊUTICOS: OXIGÊNIO, DIÓXIDO DE CARBONO, ÓXIDO NÍTRICO E HÉLIO, 293
Eric J. Moody, Brett A. Simon e Roger A. Johns
- 17 HIPNÓTICOS E SEDATIVOS, 303
Dennis S. Charney, S. John Mihic e R. Adron Harris
- 18 ETANOL, 325
Michael Fleming, S. John Mihic e R. Adron Harris
- 19 FÁRMACOS E O TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS: DEPRESSÃO E DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE, 339
Ross J. Baldessarini
- 20 FÁRMACOS E O TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: PSICOSE E MANIA, 365
Ross, J. Baldessarini e Frank I. Tarazi
- 21 FÁRMACOS EFICAZES NO TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS, 391
James O. McNamara
- 22 TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DEGENERATIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, 411
David G. Standaert e Anne B. Young
- 23 ANALGÉSICOS OPIÓIDES, 427
Howard B. Gutstein e Huda Akil
- 24 DEPENDÊNCIA E USO ABUSIVO DE DROGAS, 465
Charles P. O'Brien

Seção IV

AUTACÓIDES; TERAPIA FARMACOLÓGICA DA INFLAMAÇÃO

- INTRODUÇÃO, 483
Jason D. Morrow e L. Jackson Roberts II
- 25 HISTAMINA, BRADICININA E SEUS ANTAGONISTAS, 485
Nancy J. Brown e L. Jackson Roberts II
- 26 AUTACÓIDES DERIVADOS DOS LIPÍDIOS: EICOSANÓIDES E FATOR DE ATIVAÇÃO DAS PLAQUETAS, 503
Jason D. Morrow e L. Jackson Roberts II
- 27 ANALGÉSICO-ANTIPIRÉTICOS, AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS E FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA, 517
L. Jackson Roberts II e Jason D. Morrow
- 28 FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA, 551
Bradley J. Undem e Lawrence M. Lichtenstein

Seção V

FÁRMACOS QUE AFETAM AS FUNÇÕES RENAL E CARDIOVASCULAR

- 29 DIURÉTICOS, 569
Edwin K. Jackson
- 30 VASOPRESSINA E OUTROS AGENTES QUE AFETAM A CONSERVAÇÃO RENAL DE ÁGUA, 593
Edwin K. Jackson
- 31 RENINA E ANGIOTENSINA, 609
Edwin K. Jackson
- 32 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA, 635
David M. Kerins, Rose Marie Robertson e David Robertson
- 33 ANTI-HIPERTENSIVOS E TERAPIA FARMACOLÓGICA DA HIPERTENSÃO, 657
John A. Oates e Nancy J. Brown
- 34 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 679
Henry Ooi e Wilson S. Colucci
- 35 FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS, 703
Dan M. Roden
- 36 TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA HIPERCOLESTEROLEMIA E DISLIPIDEMIA, 731
Robert W. Mahley e Thomas P. Bersot

SEÇÃO VI

FÁRMACOS QUE AFETAM A FUNÇÃO GASTRINTESTINAL

- 37 AGENTES USADOS PARA O CONTROLE DA ACIDEZ GÁSTRICA E NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS E DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO, 757
Willemijntje A. Hoogerwerf e Pankaj J. Pasricha
- 38 PROCINÉTICOS, ANTIEMÉTICOS E AGENTES USADOS NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL, 769
Pankaj Jay Pasricha
- 39 AGENTES UTILIZADOS PARA DIARRÉIA, PRISÃO DE VENTRE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL; AGENTES UTILIZADOS PARA DOENÇA BILIAR E PANCREÁTICA, 781
Syed Jafri e Pankaj J. Pasricha

SEÇÃO VII

QUIMIOTERAPIA DAS INFECÇÕES PARASITÁRIAS

- INTRODUÇÃO, 797
James W. Tracy e Leslie T. Webster, Jr.
- 40 FÁRMACOS USADOS NA QUIMIOTERAPIA DAS INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS: MALÁRIA, 803
James W. Tracy e Leslie T. Webster, Jr.
- 41 FÁRMACOS USADOS NA QUIMIOTERAPIA DAS INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS (continuação): AMEBÍASE, GIARDÍASE, TRICOMONÍASE, TRIPANOSSOMÍASE, LEISHMANIOSE E OUTRAS INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS, 823
James W. Tracy e Leslie T. Webster, Jr.
- 42 FÁRMACOS USADOS NA QUIMIOTERAPIA DAS HELMINTÍASES, 841
James W. Tracy e Leslie T. Webster, Jr.

SEÇÃO VIII

QUIMIOTERAPIA DAS DOENÇAS MICROBIANAS

- 43 ANTIMICROBIANOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS, 859
Henry F. Chambers
- 44 ANTIMICROBIANOS (continuação): SULFONAMIDAS, SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM, QUINOLONAS E AGENTES PARA INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO, 877
William A. Petri, Jr.
- 45 ANTIMICROBIANOS (continuação): PENICILINAS, CEFALOSPORINAS E OUTROS ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS, 891
William A. Petri, Jr.
- 46 ANTIMICROBIANOS (continuação): OS AMINOGLICOSÍDEOS, 913
Henry F. Chambers
- 47 ANTIMICROBIANOS (continuação): INIBIDORES DA SÍNTESE PROTÉICA E ANTIBACTERIANOS DIVERSOS, 929
Henry F. Chambers
- 48 ANTIMICROBIANOS (continuação): FÁRMACOS UTILIZADOS NA QUIMIOTERAPIA DA TUBERCULOSE, DA DOENÇA CAUSADA PELO COMPLEXO *MYCOBACTERIUM AVIUM* E DA LEPRO, 955
William A. Petri, Jr.
- 49 ANTIMICROBIANOS (continuação): AGENTES ANTIFÚNGICOS, 971
John E. Bennett
- 50 ANTIMICROBIANOS (continuação): AGENTES ANTIVIRAIS (NÃO-RETROVIRAIS), 985
Frederick G. Hayden
- 51 ANTIMICROBIANOS (continuação): AGENTES ANTI-RETROVIRAIS, 1011
Stephen Raffanti e David W. Haas

Seção IX

QUIMIOTERAPIA DAS DOENÇAS NEOPLÁSICAS

INTRODUÇÃO, 1035

Paul Calabresi e Bruce A. Chabner

52 ANTINEOPLÁSICOS, 1041

*Bruce A. Chabner, David P. Ryan, Luiz Paz-Ares,
Rocio Garcia-Carbonero e Paul Calabresi*

Seção X

FÁRMACOS USADOS PARA IMUNOMODULAÇÃO

53 IMUNOMODULADORES: AGENTES IMUNOSSUPRESSORES, TOLERÓGENOS E IMUNOESTIMULANTES, 1097

Alan M. Krensky, Terry B. Strom e Jeffrey A. Bluestone

Seção XI

FÁRMACOS QUE ATUAM NO SANGUE E NOS ÓRGÃOS HEMATOPOIÉTICOS

54 AGENTES HEMATOPOIÉTICOS: FATORES DE CRESCIMENTO, MINERAIS E VITAMINAS, 1117

Robert S. Hillman

55 ANTICOAGULANTES, TROMBOLÍTICOS E FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS, 1141

Philip W. Majerus e Douglas M. Tollefsen

Seção XII

HORMÔNIOS E ANTAGONISTAS DE HORMÔNIOS

56 HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS E SEUS FATORES DE LIBERAÇÃO HIPOTALÂMICOS, 1159

Keith L. Parker e Bernard P. Schimmer

57 TIREÓIDE E ANTITIREOIDIANOS, 1175

Alan P. Farwell e Lewis E. Braverman

58 ESTROGÊNIOS E PROGESTOGÊNIOS, 1201

David S. Loose-Mitchell e George M. Stancel

59 ANDROGÊNIOS, 1231

Peter J. Snyder

60 HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓPICO: ESTERÓIDES ADRENOCORTICAIS E SEUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS; INIBIDORES DA SÍNTESE E DAS AÇÕES DOS HORMÔNIOS ADRENOCORTICAIS, 1241

Bernard P. Schimmer e Keith L. Parker

61 INSULINA, HIPOGLICEMIANTE ORAIS E A FARMACOLOGIA DO PÂNCREAS ENDÓCRINO, 1263

Stephen N. Davis e Daryl K. Granner

62 FÁRMACOS QUE AFETAM A CALCIFICAÇÃO E A RENOVAÇÃO ÓSSEA: CÁLCIO, FOSFATO, PARATORMÔNIO, VITAMINA D, CALCITONINA E OUTROS COMPOSTOS, 1291

Robert Marcus

Seção XIII

AS VITAMINAS

INTRODUÇÃO, 1313

Robert Marcus e Ann M. Coulston

63 VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS: O COMPLEXO VITAMÍNICO B E O ÁCIDO ASCÓRBICO, 1319

Robert Marcus e Ann M. Coulston

64 VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS: VITAMINAS A, K E E, 1333

Robert Marcus e Ann M. Coulston

Seção XIV
DERMATOLOGIA

65 FARMACOLOGIA DERMATOLÓGICA, 1349
Eric L. Wyatt, Steven H. Sutter e Lynn A. Drake

Seção XV
OFTALMOLOGIA

66 FARMACOLOGIA OCULAR, 1369
Sayoko E. Moroi e Paul R. Lichter

Seção XVI
TOXICOLOGIA

67 METAIS PESADOS E ANTAGONISTAS DOS METAIS PESADOS, 1389
Curtis D. Klaassen

68 TÓXICOS AMBIENTAIS NÃO-METÁLICOS: POLUENTES DO AR, SOLVENTES E VAPORES E PESTICIDAS, 1409
Curtis D. Klaassen

APÊNDICES

I PRINCÍPIOS UTILIZADOS NA REDAÇÃO DA RECEITA MÉDICA E INSTRUÇÕES
A SEREM SEGUIDAS PELO PACIENTE, 1429

Leslie Z. Benet

II PLANEJAMENTO E OTIMIZAÇÃO DOS ESQUEMAS POSOLÓGICOS;
DADOS FARMACOCINÉTICOS, 1438

Leslie Z. Benet, Svein Øie e Janice B. Schwartz

GLOSSÁRIO DE SIGLAS, 1547

ÍNDICE ALFABÉTICO, 1553

GOODMAN & GILMAN

PRINCÍPIOS GERAIS

Introdução

Alfred Goodman Gilman

A publicação da décima edição de *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, a primeira edição do novo milênio de um livro-texto que registrou seis décadas de progresso espetacular, tanto nos aspectos básicos como na aplicação da farmacologia, suscita tanto a retrospectiva quanto os pensamentos sobre o futuro.

Algumas coisas não mudam. A primeira edição (1941) deste livro-texto iniciava dizendo: "o objeto da farmacologia é amplo e abarca o conhecimento da fonte, das propriedades físicas e químicas, dos compostos, das ações fisiológicas, da absorção, do destino e da excreção, bem como do uso terapêutico dos fármacos. Um fármaco pode ser amplamente definido como qualquer agente químico que age no protoplasma vivo, e poucas substâncias fogem à inclusão por esta definição". É em tributo aos autores originais e à validade de sua definição da farmacologia o fato deste parágrafo ter aparecido praticamente inalterado em cada edição subsequente desta obra.

A maioria das coisas muda. A comparação do sumário da primeira edição com o da edição atual deste livro-texto oferece uma visão concisa, porém surpreendente, do progresso ocorrido durante o transcurso de uma vida. Por exemplo, na primeira edição, a seção intitulada *Quimioterapia das doenças infecciosas* ocupa 182 páginas, mas não há nenhuma menção aos antibióticos; em vez disso, há quatro capítulos sobre tratamento da sífilis e mais quatro sobre as sulfonamidas. No índice não existe *câncer*, e *carcinoma* oferece apenas referências superficiais sobre o alívio da dor. Em 1941 não havia anti-hipertensivos, antipsicóticos e antidepressivos, e a lista continua.

Este progresso, tão evidente, tem muitas mães, particularmente a química, todas as disciplinas biomédicas básicas e todas as especialidades clínicas. As técnicas de síntese química progrediram enormemente e hoje incluem a poderosa abordagem da química combinatória, fornecendo o material bruto para a farmacopéia. Um conhecimen-

to particularizado da fisiologia e da bioquímica, tanto normais como patológicas, traz a compreensão mecânica da doença. A biologia molecular e a genética oferecem valiosas técnicas baseadas no DNA para a decodificação das estruturas de todos os organismos, atribuindo funções a genes desconhecidos, identificando as contribuições hereditárias às doenças e sintetizando proteínas humanas em culturas de micróbios ou de células de mamíferos para sua utilização como agentes terapêuticos. Igualmente fundamentais são as abordagens experimentais e estatísticas apropriadas ao tratamento; o ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo é o *sine qua non*. Os traços farmacológicos de todas essas disciplinas e suas técnicas de identificação dos alvos relevantes da doença (receptores) para a ação dos fármacos selecionam os mais adequados para manipular cada alvo, conhecer detalhadamente as consequências da interação fármaco-receptor, maximizar a especificidade da interação farmacológica, minimizar os efeitos tóxicos, diversificar os perfis farmacocinéticos dos medicamentos e provar que os agentes identificados são de fato apropriados para o uso clínico.

Os capítulos incluídos na Seção I deste livro oferecem a compreensão dos princípios básicos subjacentes tanto à terapêutica atual como dos avanços que serão testemunhados por todos que se interessam por farmacologia e medicina. Em síntese, a *farmacocinética* (Cap. 1) explora os fatores determinantes da relação entre as doses dos fármacos e as concentrações, de acordo com o tempo em seu(s) local(is) de ação. A importância prática dessas relações é colossal, e os parâmetros farmacocinéticos fundamentais que regem o uso de muitos agentes terapêuticos importantes estão em quadros no Apêndice II. A *farmacodinâmica* (Cap. 2), por sua vez, se preocupa com as relações entre a concentração de fármacos em seus locais de ação e a amplitude do efeito obtido. Insere-se nessa discussão a consideração dos mecanismos de ação dos fármacos, o aspecto mais básico

da farmacologia. Um médico autômato não compreende *como* funciona um fármaco, ignorando assim a oportunidade de individualizar o tratamento para cada paciente. Um médico curioso e consciencioso utilizará esse conhecimento para construir uma referência coerente de trabalho, para a utilização ideal e individualizada dos fármacos. A avaliação da farmacodinâmica, junto com o conhecimento da função normal e patológica, permite escolhas criteriosas para cada caso, sem falar na satisfação advinda da melhor das práticas.

Os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica, junto com os de *toxicologia* (Cap. 4), são abordados no Cap. 3, *Princípios da terapêutica*. A introdução desse capítulo contém uma afirmação realmente importante: "Como todos os pacientes diferem em suas respostas aos fármacos, *cada encontro terapêutico* deve ser considerado um experimento com uma hipótese que precisa ser testada". A discussão oferece as bases para essa postura crítica. O médico autômato não consegue apreciar a oportunidade que tal comportamento propicia.

O Cap. 5, *Terapia genética*, fornece a visão de um futuro no qual os médicos fazem cirurgia molecular para substituir genes cujos produtos não são expressos, ou cujas funções foram perdidas (p. ex., na fibrose cística, na distrofia muscular ou na hipercolesterolemia primária), reparar genes cujas funções foram alteradas (p. ex., com ribozimas), ou silenciar genes anômalos dominantes (p. ex., com oligonucleotídeos *antisense* ou ribozimas). A capacidade de detectar mutações *in utero* transmitidas pelas células germinativas terá um impacto importante sobre as doenças genéticas hereditárias. A esperada capacidade de substituir ou consertar genes defeituosos nas células somáticas oferece enormes promessas para a doença genética adquirida (ou herdada) — o câncer é o exemplo perfeito.

O seqüenciamento dos genomas de muitas espécies, inclusive o genoma humano e o de vários patógenos humanos, é um verda-

deiro marco da biologia — um que provavelmente permanecerá para sempre no ápice, ou próximo do ápice da lista. A coincidência desses eventos com a chegada de um novo século facilitará a designação da medicina do século XX como a da prática pré-genoma e da biomedicina do século XXI como uma nova era. As informações contidas no genoma possibilitam não apenas a discussão da terapia genética e a escolha de novos alvos para a quimioterapia das doenças infecciosas, mas também muito mais. O caminho é manifesto para o conhecimento da expressão de cada éxon do genoma humano, em cada tipo celular, em uma ampla gama de situações normais e patológicas. Temos abordagens sem vieses, de aplicação ampla, para a descoberta das funções de milhares de genes

que ainda são enigmáticos. O conhecimento da base molecular da função normal e anormal está portanto se expandindo e ainda aguarda métodos de explorá-lo. Adquirimos ao mesmo tempo os meios de expressão em sistemas heterólogos e assim temos como questionar os produtos dos genes humanos. Iremos aprender todos os seus segredos — por exemplo, suas atividades catalíticas e as identidades de seus parceiros. O conhecimento adicional das estruturas atômicas dessas moléculas e das bases precisas de suas interações com outros atores celulares irá permitir a manipulação dessas atividades com fármacos cada vez mais específicos, concebidos para desempenhar uma ação e tão somente aquela ação.

No atual ambiente político, ouvimos alardes de que o custo dos fármacos está aumentando, constituindo uma parte cada vez maior dos gastos com a saúde. Embora o custo da descoberta de fármacos seja extremamente alto, a farmacoterapia costuma ser muito barata em termos de custos gerais de saúde, caso evite ou reduza o tempo de hospitalização. Devemos esperar com alegria uma era na qual o custo do tratamento farmacológico, inclusive o genético, constitui a maior parte do orçamento da saúde, na qual os hospitais existirão apenas como centros de traumatismo, e quando a vida não será comprometida por incapacidades duradouras ou prematuramente interrompida pela doença.

FARMACOCINÉTICA

Dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos

Grant R. Wilkinson

Para produzir seus efeitos característicos, um fármaco deve estar presente em concentrações apropriadas em seus locais de ação. Embora sejam evidentemente proporcionais à quantidade de substância administrada, as concentrações de fármaco ativo, não-ligado (livre) obtidas também dependem da extensão e da taxa de sua absorção, sua distribuição (que reflete principalmente a ligação relativa às proteínas plasmáticas e teciduais), seu metabolismo (biotransformação) e sua excreção. Estes fatores de distribuição estão representados na Fig. 1.1 e são descritos neste capítulo.

FATORES FÍSICO-QUÍMICOS NA TRANSFERÊNCIA DOS FÁRMACOS ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

A absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um fármaco envolvem sua passagem através das membranas celulares. Os mecanismos pelos quais os fármacos atravessam as membranas e as propriedades físico-químicas das moléculas e das membranas que influenciam essa transferência são, portanto, importantes. As características determinantes de um fármaco são o tamanho e a forma moleculares, o grau de ionização, a lipossolubilidade relativa de suas formas ionizadas e não-ionizadas, e sua ligação às proteínas teciduais.

Quando uma substância penetra na célula, ela evidentemente tem de atravessar a membrana plasmática celular. Outras barreiras ao movimento dos fármacos podem ser uma única camada celular (epitélio intestinal) ou várias camadas celulares (pele). Apesar dessas diferenças estruturais, a difusão e o transporte de substâncias

através desses diversos limites podem apresentar características comuns, já que os fármacos em geral passam através das células em vez de entre elas. A membrana plasmática representa assim a barreira comum.

Membranas celulares. A membrana plasmática consiste em uma camada dupla de lipídios anfipáticos com suas cadeias de hidrocarboneto orientadas para o interior de modo a formar uma fase hidrofóbica contínua e suas extremidades hidrofílicas orientadas para o exterior. Cada molécula lipídica na camada dupla varia de acordo com cada membrana e pode se mover lateralmente, conferindo à membrana fluidez, flexibilidade, alta resistência elétrica e impermeabilidade relativa a moléculas altamente polares. As proteínas de membrana embutidas na camada dupla atuam como receptores, canais iônicos ou transportadores para produzir vias de sinalização elétrica ou química e fornecer alvos seletivos para a ação dos fármacos.

A maioria das membranas celulares é relativamente permeável à água por difusão ou pelo fluxo resultante das diferenças hidrostáticas ou osmóticas através da membrana, e o volume do fluxo de água pode trazer consigo moléculas de fármacos. Este transporte é o principal mecanismo pelo qual os fármacos passam através da maioria das membranas do endotélio capilar. No entanto, as proteínas e as moléculas de fármacos a elas ligadas são muito grandes e polares para que ocorra esse tipo de transporte; assim, o movimento transcapilar se limita aos fármacos livres. O transporte paracelular através de fendas intercelulares é suficientemente grande, de modo que a passagem através da maioria dos capilares é limitada pelo fluxo sanguíneo e não por outros fatores (*ver adiante*). Como descrito adiante, esse tipo de transporte é um fator importante de filtração através das membranas glomerulares do rim. No entanto, há importantes exceções nesse tipo de difusão capilar, já que existem junções intercelulares "de oclusão" em determinados tecidos e o transporte paracelular neles é limitado. Os capilares do sistema nervoso central (SNC) e em diversos tecidos epiteliais têm junções de oclusão (*ver adiante*). Embora o fluxo do volume de água possa carrear pequenas substâncias hidrossolúveis, se a massa molecular desses compostos for maior do que 100-200 Da esse transporte é limitado. Consequentemente, a maioria dos fármacos lipofílicos grandes tem de passar através da própria membrana celular por um ou mais processos.

Transporte passivo na membrana. Os fármacos atravessam as membranas por processos passivos ou por mecanismos envolvendo a participação ativa de componentes da membrana. No primeiro caso, a molécula do fármaco geralmente penetra por difusão passiva ao longo de um gradiente de concentração em virtude de sua solubilidade na camada dupla lipídica. Essa passagem é diretamente proporcional à amplitude do gradiente de concentração através da membrana, ao coeficiente de partição lipídio: água da substância e à área de superfície celular. Quanto maior o coeficiente de partição, maior a concentração do fármaco na membrana e mais rápida sua difusão. Após alcançar um estado de estabilização, a concentração de fármaco livre é a mesma em ambos os lados da membrana se o fármaco não for um eletrólito. No caso dos compostos iônicos, as concentrações estáveis irão depender das diferenças de pH através da membrana, que podem influenciar o estado de ionização da molécula em cada lado da membrana, e do gradiente eletroquímico do íon.

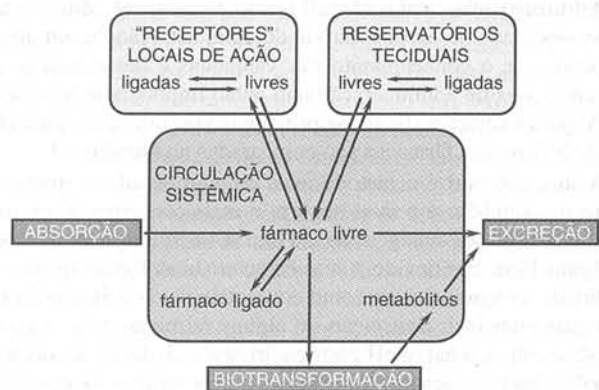


Fig. 1.1 Representação esquemática das inter-relações entre absorção, distribuição, ligação, metabolismo e excreção de um fármaco e sua concentração em seu local de ação.

• Não estão representadas as possíveis distribuições e ligações dos metabólitos.

Eletrólitos fracos e influência do pH. A maioria dos fármacos consiste em ácidos ou bases fracas presentes nas soluções tanto sob a forma não-ionizada como ionizada. As moléculas não-ionizadas geralmente são lipossolúveis e podem se difundir através da membrana celular. Em contraste, de modo geral as moléculas ionizadas são incapazes de penetrar a membrana lipídica devido à sua baixa lipossolubilidade.

Portanto, a distribuição transmembrana de um eletrólito fraco geralmente é determinada por seu pK_a e pelo gradiente de pH através da membrana. O pK_a é o pH no qual metade do fármaco (eletrólito fraco) está ionizada. Para ilustrar o efeito do pH na distribuição dos fármacos, a separação de um ácido fraco ($pK_a = 4,4$) entre o plasma (pH = 7,4) e o suco gástrico (pH = 1,4) é representada na Fig. 1.2. Admite-se que a membrana da mucosa gástrica se comporte como uma barreira lipídica simples permeável apenas à forma lipossolúvel não-ionizada do ácido. A proporção de fármacos não-ionizados/ionizados em cada pH é rapidamente calculada pela equação de Henderson-Hasselbalch. Desse modo, no plasma, a proporção entre fármacos não-ionizados/ionizados é de 1:1.000; no suco gástrico, a proporção é de 1:0,001, valores mostrados entre colchetes na Fig. 1.2. A proporção total da concentração entre o plasma e o suco gástrico seria de 1.000:1 se o sistema se estabilizasse. Para uma base fraca com um pK_a de 4,4, a proporção seria inversa, assim como as setas horizontais espessas na Fig. 1.2, que indicam a espécie predominante em cada pH. Consequentemente, em estado de equilíbrio, um fármaco ácido se acumula no lado mais básico da membrana e um fármaco básico no lado mais ácido — fenômeno denominado *seqüestro iônico*. Tais considerações têm implicações evidentes para a absorção e a excreção de fármacos, como discutido em mais detalhes adiante. O estabelecimento de gradientes de concentração de eletrólitos fracos através de membranas com gradiente de pH é um processo exclusivamente físico que não requer um sistema de transporte ativo. Só é necessária uma membrana com permeabilidade preferencial para uma forma do eletrólito fraco e um gradiente de pH através da membrana. O estabelecimento do gradiente de pH é, no entanto, um processo ativo.

Transporte de membrana mediado por carreadores. Embora a difusão passiva através da camada dupla predomine na distribuição da maioria dos fármacos, os mecanismos mediados por carreadores também podem desempenhar um papel importante. O *transporte ativo* se caracteriza pela necessidade de energia, movimento contra um gradiente eletroquímico, saturabilidade, seletividade e inibição competitiva por compostos co-transportados. A expressão *difusão facilitada* descreve um processo de transporte mediado por carreador no qual não há gasto de energia e portanto o principal movimento da substância envolvida é a favor do gradiente eletroquímico. Esses mecanismos, que podem ser altamente seletivos para uma determinada estrutura de conformação de um fármaco, estão envolvidos no transporte de

compostos endógenos cuja taxa de transporte por difusão passiva seria, de outro modo, demasiado lenta. Em outros casos, funcionam como um sistema de barreiras para proteger as células de substâncias potencialmente tóxicas.

As proteínas responsáveis pelo transporte muitas vezes são expressas no interior das membranas celulares em domínios específicos, de modo que medeiam a recaptação ou o efluxo do fármaco e muitas vezes esse arranjo facilita o transporte vetorial através das células. Desse modo, no fígado, vários transportadores de localização basolateral, com especificidade diferente para os substratos, estão envolvidos na recaptação dos sais biliares e ânions e cátions orgânicos anfipáticos para o interior dos hepatócitos, com uma variedade semelhante de transportadores dependentes de ATP na membrana canalicular exportando esses compostos para a bile. Situações análogas também estão presentes nas membranas intestinal e tubular renal. Um importante transportador de efluxo presente nesses locais e também no endotélio capilar cerebral é a glicoproteína P, codificada pelo gene 1 de resistência a múltiplos fármacos (*MDR1*), importante na resistência aos quimioterápicos antineoplásicos (Cap. 52). A glicoproteína P localizada no enterócito também limita a absorção oral dos fármacos transportados, já que ela exporta o composto de volta para o trato intestinal após sua absorção por difusão passiva.

ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

A absorção descreve a taxa de saída do fármaco de seu local de administração e a extensão em que isso ocorre. No entanto, o médico preocupa-se primariamente com um parâmetro denominado *biodisponibilidade*, em vez de com a absorção. *Biodisponibilidade* é um termo utilizado para indicar a extensão em que a fração de uma dose de um fármaco alcança o seu local de ação ou um líquido biológico a partir do qual o fármaco tem acesso ao seu local de ação. Por exemplo, um fármaco administrado por via oral precisa ser absorvido primeiro no estômago e no intestino, mas isso pode ser limitado pelas características da apresentação da dose e/ou pelas propriedades físico-químicas do fármaco. Além disso, o fármaco passa então pelo fígado, onde pode haver metabolismo e/ou excreção biliar antes que ele alcance a circulação sistêmica. Consequentemente, parte da dose administrada e absorvida será inativada ou desviada antes de alcançar a circulação geral e ser distribuída para seus locais de ação. Se a capacidade metabólica ou excretora do fígado para o agente em questão for grande, a biodisponibilidade será consideravelmente reduzida (o chamado *efeito de primeira passagem*). Essa diminuição da disponibilidade existe em função do local anatômico a partir do qual ocorre a absorção; outros fatores anatômicos, fisiológicos e patológicos podem influenciar a biodisponibilidade (ver adiante), e a escolha da via de administração do fármaco deve se basear na compreensão desses fatos.

Administração oral (enteral) versus parenteral. Muitas vezes há possibilidade de escolha da via de administração de um agente terapêutico, e o conhecimento das vantagens e desvantagens das diferentes vias de administração tem então importância fundamental. Algumas características das principais vias utilizadas para efeitos sistêmicos dos fármacos são comparadas no Quadro 1.1.

A ingestão oral é o método mais comum de administração de fármacos. Também é o mais seguro, o mais conveniente e o mais econômico. As desvantagens da via oral são a limitação da absorção de alguns fármacos devido a suas características físicas (p. ex., solubilidade na água), êmese como consequência da irritação da mucosa gastrointestinal, destruição de alguns fármacos pelas enzimas digestivas ou pelo baixo pH gástrico, irregularidades de absorção ou propulsão na presença de alimentos ou outros fármacos e necessidade de cooperação por parte do paciente. Além disso, os fármacos no trato digestivo podem ser metabolizados pelas enzimas da flora intestinal, pela mucosa ou pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica.

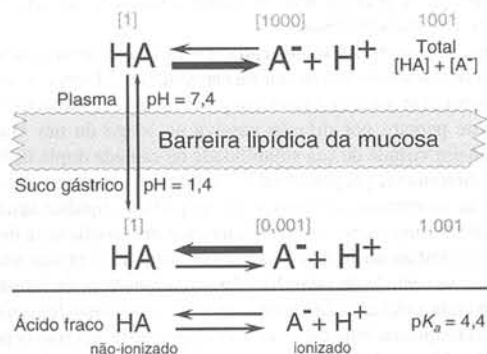


Fig. 1.2 Influência do pH na distribuição de um ácido fraco entre o plasma e o suco gástrico, separados por uma barreira lipídica.

Quadro 1.1 Algumas características das vias comuns de administração de fármacos*

VIA	PADRÃO DE ABSORÇÃO	VALOR ESPECIAL	LIMITAÇÕES E PRECAUÇÕES
Intravenosa	Absorção contornada Efeitos potencialmente imediatos	Bom para o uso em emergência Permite a titulação da dose Geralmente necessária para fármacos com proteínas de alto peso molecular e peptídeos Adequada para grandes volumes e para substâncias irritantes, quando diluídas	Aumento do risco de efeitos adversos Em regra, a aplicação das soluções deve ser <i>lenta</i> Não é apropriada para soluções oleosas ou substâncias insolúveis
Subcutânea	Imediata, com solução aquosa Lento e prolongado, com apresentações de depósito	Adequada para algumas suspensões insolúveis e para o implante de <i>pellets</i>	Não é apropriada para grandes volumes Possibilidade de dor ou necrose por substâncias irritantes
Intramuscular	Imediata, com solução aquosa Lento e prolongado, com apresentações de depósito	Adequada apenas para volumes moderados, veículos oleosos e algumas substâncias irritantes	Evitar durante terapia anticoagulante Pode interferir no resultado de certos exames diagnósticos (p. ex., creatinocinase)
Ingestão oral	Variável; depende de muitos fatores (ver o texto)	Mais conveniente e econômica; geralmente mais segura	Requer a cooperação do paciente. A disponibilidade é potencialmente errática e incompleta para os fármacos pouco solúveis, de absorção lenta, instáveis ou amplamente metabolizados pelo fígado e/ou intestino

* Ver no texto uma discussão mais abrangente e outras vias de administração.

A injeção parenteral de fármacos possui algumas vantagens distintas com relação à administração oral. Em alguns casos, a administração parenteral é fundamental para a liberação do fármaco em sua forma ativa. A disponibilidade é geralmente mais rápida, ampla e previsível que quando o fármaco é dado por via oral. A dose eficaz, portanto, pode ser administrada de modo mais preciso. No atendimento de emergência e quando o paciente está inconsciente, não coopera ou é incapaz de reter qualquer coisa administrada por via oral, pode ser necessário o tratamento parenteral. A injeção de fármacos, no entanto, tem suas desvantagens: deve-se manter a assepsia; pode ser dolorosa; às vezes é difícil para os pacientes aplicarem as injeções nos casos de necessidade de automedicação; e há risco de administração intravascular inadvertida. O custo também deve ser levado em conta.

Ingestão oral. A absorção a partir do trato digestivo é regulada por fatores como a área de superfície de absorção, o fluxo sanguíneo no local de absorção, o estado físico do fármaco (apresentação em solução, suspensão ou sólida), sua solubilidade na água e a concentração no local de absorção. Para os fármacos administrados em forma sólida, a taxa de dissolução pode ser o fator de limitação de sua absorção, especialmente se tiverem baixa solubilidade na água. Uma vez que a maior parte da absorção de fármacos no trato digestivo ocorre *através* de processos passivos, a absorção é favorecida quando a substância está sob forma não-ionizada e mais lipofílica. Com base no conceito de partição do pH apresentado na Fig. 1.2, seria previsível que os ácidos fracos seriam mais bem absorvidos no estômago (pH 1-2) que no intestino proximal (pH 3-6) e *vice-versa* para as bases fracas. No entanto, o epitélio do estômago é revestido por uma espessa camada de muco e sua área de superfície é pequena; em contraste, as vilosidades do intestino proximal oferecem uma área de superfície extremamente grande (cerca de 200 m²). Consequentemente, a taxa de absorção de um fármaco no intestino será maior do que no estômago, mesmo se o fármaco for predominantemente ionizado no intestino e amplamente não-ionizado no estômago. Desse modo, qualquer fator que acelere o esvaziamento gástrico provavelmente irá aumentar a taxa de absorção do fármaco, enquanto qualquer fator que retarde o esvaziamento gástrico provavelmente terá efeito contrário, independentemente das características do fármaco.

Os fármacos destruídos pelo suco gástrico, ou que provocam irritação gástrica, são às vezes administrados em apresentações com um revestimento que evita a dissolução no conteúdo ácido do estô-

mago. No entanto, algumas apresentações de fármacos com revestimento entérico também podem resistir à dissolução no intestino e muito pouco do fármaco pode ser absorvido.

Apresentações de liberação controlada. A taxa de absorção de um fármaco administrado em comprimido ou outra apresentação oral sólida depende em parte de sua taxa de dissolução nos líquidos digestivos, o que constitui a base das apresentações farmacêuticas de *liberação controlada*, *liberação aumentada*, *liberação mantida* ou *ação prolongada*, projetadas para produzir uma absorção lenta e uniforme do fármaco durante 8 horas ou mais. As potenciais vantagens dessas apresentações são a redução da frequência de administração do fármaco comparado com as apresentações convencionais (possivelmente com melhora da obediência do paciente), manutenção do efeito terapêutico durante a noite inteira e diminuição da incidência e/ou intensidade de efeitos indesejados pela eliminação dos níveis máximos de concentração do fármaco que frequentemente ocorrem após a administração das apresentações de liberação imediata.

Muitas apresentações de liberação controlada correspondem a estas expectativas. No entanto, esses produtos têm algumas desvantagens. Geralmente a variabilidade entre os pacientes, em termos da concentração sistêmica alcançada do fármaco, é maior nas apresentações de liberação controlada do que nas de liberação imediata. Durante a administração repetida do fármaco, as concentrações mínimas resultantes de apresentações de liberação controlada podem não ser diferentes das observadas com as apresentações de liberação imediata, embora o intervalo de tempo entre as concentrações mínimas seja maior para um produto bem planejado de liberação controlada. É possível que a apresentação da dose falhe, podendo ocorrer liberação imediata levando a toxicidade, uma vez que a dose total de fármaco ingerido em uma só tomada pode ser várias vezes maior do que a quantidade contida na apresentação convencional. As apresentações de liberação controlada são mais apropriadas para fármacos com meia-vida curta (menos de 4 h). Algumas vezes desenvolvem-se as chamadas apresentações de liberação controlada para fármacos com meia-vida longa (maior do que 12 h). Tais produtos, geralmente mais caros, não devem ser prescritos, exceto nos casos em que tenham sido comprovadas vantagens específicas.

Administração sublingual. A absorção pela mucosa oral tem significado especial para alguns fármacos, apesar de a área de superfície disponível ser pequena. Por exemplo, a nitroglicerina é eficaz quando retida sob a língua porque não é ionizada e é altamente lipossolúvel. Desse modo, a substância é absorvida muito rapidamente. A nitroglicerina também é muito potente; relativamente poucas moléculas precisam ser absorvidas para produzir o efeito terapêutico. Como a drenagem venosa da cavidade oral é para a veia cava superior, o fármaco também é protegido do rápido metabolismo hepático de primeira passagem, o que é suficiente para evitar o aparecimento de

qualquer quantidade de nitroglicerina ativa na circulação sistêmica se o comprimido sublingual tiver sido deglutido.

Administração retal. A via retal muitas vezes é útil quando a ingestão oral não é possível porque o paciente está inconsciente, ou quando há vômitos — caso especialmente relevante em se tratando de crianças pequenas. Aproximadamente 50% do fármaco absorvido pelo reto passará pelo fígado, de modo que o potencial de metabolismo hepático de primeira passagem é menor do que na dose oral. No entanto, a absorção retal muitas vezes é irregular e incompleta e muitos fármacos causam irritação na mucosa retal.

Injeção parenteral. As principais vias de administração parenteral são intravenosa, subcutânea e intramuscular. A absorção subcutânea e intramuscular ocorre por difusão simples ao longo do gradiente entre o depósito do fármaco e o plasma. A taxa é limitada pela área de absorção das membranas capilares e pela solubilidade das substâncias no líquido intersticial. Canais aquosos relativamente grandes na membrana endotelial respondem pela difusão indiscriminada de moléculas, independentemente de sua lipossolubilidade. As moléculas maiores, como as proteínas, alcançam lentamente a circulação através dos canais linfáticos.

Os fármacos administrados na circulação sistêmica por qualquer via, exceto a intra-arterial, estão sujeitos a uma possível eliminação de primeira passagem no pulmão antes da distribuição para o resto do corpo. Os pulmões servem como local de armazenamento temporário para vários agentes, especialmente os fármacos que são bases fracas e predominantemente não-ionizados no pH do sangue, aparentemente por sua partição em lipídios. Os pulmões também servem de filtro para partículas que podem ser administradas por via intravenosa e, evidentemente, fornecem uma via de eliminação de substâncias voláteis.

Intravenosa. Os fatores relevantes para a absorção são contornados pela injeção intravenosa de fármacos em solução aquosa, porque a biodisponibilidade é completa e rápida. A liberação do fármaco também é controlada e alcançada com uma acurácia e uma proximidade que não são possíveis por quaisquer outros meios. Em alguns casos, como na indução anestésica em cirurgias, a dose de um fármaco não é predeterminada, mas ajustada de acordo com a resposta do paciente. Algumas soluções irritantes também podem ser administradas apenas desse modo, pois as paredes dos vasos sanguíneos são relativamente insensíveis e o fármaco, se injetado lentamente, é em grande parte diluído pelo sangue.

Assim como há vantagens no uso dessa via de administração, também há desvantagens. Há probabilidade de ocorrência de reações desfavoráveis, visto que podem ser rapidamente alcançadas altas concentrações do fármaco no plasma e nos tecidos. Por isso, é aconselhável administrar lentamente um fármaco intravenoso em infusão lenta em vez de injeção rápida e com um controle estrito da resposta do paciente. Além disso, não existe recuperação depois que o fármaco é injetado. A repetição de injeções intravenosas depende da possibilidade de manter um acesso venoso. Os fármacos em veículos oleosos ou aqueles que precipitam os constituintes do sangue ou provocam hemólise eritrocitária não devem ser administrados por essa via.

Subcutânea. A injeção subcutânea de fármacos é utilizada com frequência. Pode ser utilizada apenas para fármacos que não irritem o tecido; senão, pode ocorrer dor intensa, necrose e descamação tecidual. A taxa de absorção de um fármaco após injeção subcutânea costuma ser suficientemente constante e lenta para oferecer um efeito mantido. Além do mais, pode ser variada intencionalmente. Por exemplo, a taxa de absorção de uma suspensão de insulina insolúvel é lenta comparada com a de uma apresentação solúvel do hormônio. O acréscimo de um vasoconstritor à solução de um fármaco a ser injetado por via subcutânea também retarda a absorção. A absorção de fármacos implantados sob a pele na forma de *pellets*

sólidos ocorre lentamente durante semanas ou meses; alguns hormônios são administrados de modo eficaz por essa via.

Intramuscular. Os fármacos em solução aquosa são absorvidos muito rapidamente após injeção intramuscular, dependendo da taxa de fluxo sanguíneo no local da injeção, o que pode ser modulado até certo ponto pela aplicação de calor local, massagem ou exercício. Por exemplo, correr pode provocar uma queda abrupta da glicemia quando se injeta insulina na coxa, em vez de no braço ou na parede do abdome, já que a corrida aumenta acentuadamente o fluxo sanguíneo na perna. Geralmente, a taxa de absorção após a injeção de um preparado aquoso no deltóide ou no vasto lateral é mais rápida que quando a injeção é aplicada no glúteo máximo. A taxa é particularmente lenta em mulheres após a injeção no glúteo máximo. Isto foi atribuído à diferença de distribuição da gordura subcutânea entre homens e mulheres, já que a perfusão na gordura é relativamente baixa. Os pacientes muito obesos ou emaciados podem apresentar padrões incomuns de absorção após injeção intramuscular ou subcutânea. Obtém-se uma absorção muito lenta e constante da aplicação intramuscular se o fármaco for injetado em uma solução oleosa ou estiver em suspensão em diversos outros veículos de depósito. Os antibióticos são freqüentemente administrados desse modo. As substâncias demasiado irritantes para serem injetadas por via subcutânea algumas vezes podem ser administradas por via intramuscular.

Intra-arterial. Ocasionalmente um fármaco é injetado diretamente em uma artéria para ter um efeito localizado em determinado tecido ou órgão — por exemplo, no tratamento de tumores hepáticos e cânceres de cabeça/pescoço. Agentes diagnósticos às vezes são administrados por essa via. A injeção intra-arterial exige muita cautela e deve ser reservada aos especialistas. Não há efeito de primeira passagem nem eliminação pulmonar quando se utiliza essa via de administração.

Intratecal. A barreira hematencefálica e a barreira hematolíquórica muitas vezes impedem ou reduzem a penetração de fármacos no SNC. Portanto, quando se deseja um efeito local rápido do fármaco nas meninges ou no eixo cerebrospinal, como em raqui anestesia ou nas infecções agudas do SNC, às vezes se injetam os fármacos no espaço subaracnóide. Os tumores do cérebro também podem ser tratados por administração intraventricular direta de fármacos.

Absorção pulmonar. Contanto que não provoquem irritação, os fármacos gasosos e voláteis podem ser inalados e absorvidos através do epitélio pulmonar e das mucosas do trato respiratório. O acesso à circulação é rápido por essa via porque a área de superfície pulmonar é grande. Os princípios que regem a absorção e a excreção de anestésicos e outros gases terapêuticos são discutidos nos Caps. 13, 14 e 16.

Além disso, soluções de fármacos podem ser atomizadas e as gotículas finas suspensas no ar (aerossóis), inaladas. As vantagens são a absorção quase instantânea do fármaco no sangue, evitar a perda pela primeira passagem hepática e, no caso de doença pulmonar, a aplicação do fármaco no local de ação desejado. Por exemplo, podem-se administrar fármacos desse modo para o tratamento da asma brônquica (ver Cap. 28). As desvantagens existentes no passado, como pequena capacidade de regular a dose e o incômodo dos métodos de administração foram em grande parte ultrapassadas pelos avanços tecnológicos, incluindo os nebulizadores com regulação de dose e vaporizadores mais confiáveis.

A absorção pulmonar é uma importante via de entrada de certas drogas ilícitas e substâncias tóxicas ambientais de várias composições e estados físicos. Podem ocorrer reações tanto locais como sistêmicas após a inalação.

Aplicação tópica. Membranas mucosas. Existem fármacos aplicados nas mucosas da conjuntiva, da nasofaringe, da orofaringe, da vagina, do colo intestinal, da uretra e da bexiga, primariamente devido a seus efeitos locais. Ocasionalmente, como na aplicação de hormônio antidiurético sintético na mucosa nasal, o objetivo é a absorção sistêmica. A absorção através das mucosas ocorre rapidamente. Na verdade, os anestésicos locais aplicados para se obter efeito local às vezes podem ser absorvidos tão rapidamente que provocam toxicidade sistêmica.

Pele. Poucos fármacos penetram rapidamente na pele íntegra. A absorção dos que o fazem depende da área de superfície sobre a qual são aplicados e de sua lipossolubilidade, já que a epiderme se comporta como uma barreira

lipídica (ver Cap. 65). A derme, no entanto, é livremente permeável a muitos solutos; conseqüentemente, a absorção sistêmica dos fármacos ocorre muito mais rapidamente através da pele irritada, queimada ou exposta. A inflamação e outras condições que aumentam o fluxo sanguíneo cutâneo também aumentam a absorção. Algumas vezes ocorrem efeitos tóxicos pela absorção através da pele de substâncias altamente lipossolúveis (p. ex., um inseticida lipossolúvel em um solvente orgânico). A absorção cutânea pode ser aumentada pela suspensão do fármaco em um veículo oleoso e ao se esfregar o preparado resultante na pele. Como a pele hidratada é mais permeável que a seca, a posologia pode ser modificada ou se utilizar um curativo oclusivo para facilitar a absorção. Os emplastos tópicos de liberação controlada estão se tornando cada vez mais disponíveis. Um emplastro contendo escopolamina colocado atrás da orelha, onde a temperatura do corpo e o fluxo sanguíneo aumentam a absorção, libera uma quantidade suficiente de fármaco para a circulação sistêmica para proteger o paciente das náuseas de movimento. A terapia de reposição transdérmica de estrogênio fornece baixos níveis de manutenção de estradiol enquanto minimiza os altos níveis do metabolismo estrogon observados após a administração oral.

Oftalmos. Os fármacos oftálmicos de aplicação tópica são utilizados primariamente por seus efeitos locais (ver Cap. 66). A absorção sistêmica que resulta da drenagem pelo canal nasolacrimal costuma ser indesejável. Além disso, o fármaco absorvido após essa drenagem não sofre eliminação de primeira passagem hepática. Por isso, podem ocorrer efeitos farmacológicos sistêmicos indesejados ao se administrarem antagonistas β -adrenérgicos em gotas oftálmicas. Os efeitos locais geralmente requerem a absorção do fármaco pela córnea; assim, a infecção ou o traumatismo da córnea podem levar a uma absorção mais rápida. Os sistemas de liberação oftálmica que proporcionam duração prolongada da ação (p. ex., suspensões e pomadas) são acréscimos úteis ao tratamento oftálmico. Os implantes oculares, desenvolvidos mais recentemente, fornecem liberação contínua de baixas quantidades de fármaco, perdendo-se muito pouco através da drenagem, daí os efeitos sistêmicos colaterais serem minimizados.

Bioequivalência. Os fármacos não são administrados como tais; em vez disso, são formulados em apresentações posológicas. Os produtos dos fármacos são considerados equivalentes farmacêuticos quando contêm os mesmos princípios ativos e potência ou concentração, posologia e via de administração idênticas. Dois produtos de substâncias farmacologicamente equivalentes são considerados bioequivalentes quando a taxa e a extensão de biodisponibilidade do princípio ativo dos dois produtos não forem significativamente diferentes em condições de teste adequadas. Antigamente, a posologia de um fármaco de diferentes laboratórios e até mesmo de diferentes lotes de um mesmo laboratório às vezes diferia quanto à biodisponibilidade. Tais diferenças eram observadas principalmente nas apresentações orais de substâncias de baixa solubilidade e absorção lenta, sendo resultantes de diferenças entre as formas dos cristais, o tamanho das partículas ou outras características físicas do fármaco que não são rigidamente controladas na manipulação e na fabricação das apresentações. Esses fatores alteram a desintegração da apresentação e a dissolução do fármaco e, por conseguinte, a taxa e a extensão de sua absorção.

A não-equivalência potencial de diferentes apresentações tem sido uma razão de preocupações. Maiores exigências de regulamentação resultaram na redução ou eliminação de casos documentados de não-equivalência entre produtos de fármacos aprovados. O significado de possíveis não-equivalências entre apresentações é discutido mais detalhadamente com relação à nomenclatura das substâncias e à escolha do nome comercial nas prescrições escritas (ver Apêndice I).

DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

Após absorção ou administração na circulação sistêmica, o fármaco se distribui nos líquidos intersticial e intracelular, processo que reflete diversos fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas específicas de cada fármaco. O débito cardíaco, o fluxo sanguíneo regional e o volume tecidual determinam a taxa de liberação e a quantidade potencial de fármaco distribuída para os tecidos. Inicialmente, fígado, rins, cérebro e outros órgãos com boa perfusão recebem a maior parte do fármaco, enquanto a liberação para os músculos, a maioria das vísceras, pele e gordura é mais lenta. Essa segunda fase de distribuição pode levar minutos ou várias horas antes que a concentração do fármaco no tecido esteja distribuída em

equilíbrio com a do sangue. A segunda fase também envolve uma parte muito maior de massa corporal que a fase inicial, e geralmente responde pela maior parte do fármaco distribuído no compartimento extravascular. Com exceções, como o cérebro, a difusão do fármaco no líquido intersticial ocorre rapidamente devido à natureza altamente permeável da membrana do endotélio capilar. Desse modo, a distribuição tecidual é determinada pela partição do fármaco entre o sangue e um determinado tecido. A lipossolubilidade é um importante determinante dessa recaptção, assim como qualquer gradiente de pH entre os líquidos intra e extracelulares para ácidos ou bases fracos. No entanto, em geral o seqüestro iônico associado ao último fator não é grande, já que a diferença de pH (7,0 versus 7,4) é pequena. O determinante mais importante da partição sangue: tecido é a ligação relativa de um fármaco às proteínas plasmáticas e às macromoléculas teciduais.

Proteínas plasmáticas. Muitos fármacos se ligam a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina plasmática no caso dos ácidos, e à α_1 -glicoproteína ácida no caso das bases; a ligação a outras proteínas plasmáticas geralmente ocorre em escala muito menor. A ligação costuma ser reversível; ocasionalmente ocorre uma ligação covalente de fármacos reativos como os agentes alquilantes.

A fração ligada do total de fármaco no plasma é determinada por sua concentração, sua afinidade pelos locais de ligação e pelo número de locais de ligação. Relações simples de ação de massa determinam as concentrações livres e ligadas (ver Cap. 2). Em baixas concentrações de fármacos (menores do que a constante de dissociação de ligação às proteínas plasmáticas), a parte ligada é proporcional à concentração nos locais de ligação e à constante de dissociação. Em altas concentrações de fármacos (maiores do que a constante de dissociação), a parte ligada é proporcional ao número de locais de ligação e à concentração de fármaco. Portanto, a ligação plasmática é um processo saturável e não-linear. No entanto, para a maioria dos fármacos, a faixa terapêutica de concentração plasmática é limitada, de modo que a extensão das partes ligadas e livres é relativamente constante. Os percentuais listados no Apêndice II se referem apenas a essa situação, a menos que especificado de outro modo. A extensão da ligação plasmática também pode ser alterada por fatores relacionados com a doença. Por exemplo, a hipalbuminemia secundária a doença hepática grave ou a síndrome nefrótica levam à diminuição da ligação e ao aumento da fração livre. Do mesmo modo, as afecções que levam a uma resposta de reação de fase aguda (câncer, artrite, infarto do miocárdio, doença de Crohn) levam a altos níveis de α_1 -glicoproteína ácida e aumento da ligação de fármacos básicos.

Como a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas é principalmente não-seletiva, muitos fármacos com características físico-químicas semelhantes podem competir entre si e com substâncias endógenas por esses locais de ligação. Por exemplo, o deslocamento da bilirrubina não-conjugada de sua ligação à albumina pelas sulfonamidas e outros ânions orgânicos sabidamente aumenta o risco de encefalopatia por bilirrubina em recém-nascidos. As questões sobre toxicidade farmacológica, baseadas na competição de fármacos pelos locais de ligação foram, no passado, exageradas. Como as respostas aos fármacos, tanto as eficazes como as tóxicas, ocorrem em função das concentrações livres, em estado de equilíbrio as concentrações livres só serão alteradas quando a administração do fármaco (a frequência das doses) ou a depuração do fármaco livre forem alteradas [ver Equação (1.1) e a discussão adiante neste capítulo]. Desse modo, as concentrações livres em estado de equilíbrio independem da extensão da ligação protéica. No entanto, no caso dos fármacos de baixo índice terapêutico, uma alteração transitória nas concentrações livres imediatamente após a dose de um fármaco competidor pode ser preocupante. Um problema mais comum decorrente da competição dos fármacos pelos locais de ligação nas

proteínas plasmáticas é a interpretação equivocada das concentrações dosados de fármacos no plasma, já que a maioria dos testes não diferencia o fármaco livre do ligado.

É importante frisar que a ligação de um fármaco às proteínas plasmáticas limita sua concentração nos tecidos e em seu local de ação, visto que apenas o fármaco livre está em equilíbrio através das membranas. Consequentemente, depois de alcançada uma distribuição equilibrada, a concentração de fármaco ativo, livre, na água intracelular é igual à do plasma, exceto quando há envolvimento de transporte mediado por carreadores. A ligação também limita a filtração glomerular do fármaco, pois esse processo não altera imediatamente a concentração de fármaco livre no plasma (a água também é filtrada). No entanto, a ligação às proteínas plasmáticas geralmente não limita a secreção tubular renal ou a biotransformação, já que esses processos diminuem a concentração de fármaco livre, e isso é rapidamente seguido pela dissociação do complexo fármaco-proteína. O transporte e o metabolismo dos fármacos também são limitados pela ligação plasmática, exceto quando são especialmente eficazes e a depuração do fármaco, calculada com base na substância livre, ultrapassa o fluxo plasmático dos órgãos. Em tais casos, a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas pode ser encarada como um mecanismo de transporte que estimula a eliminação do fármaco liberando-o para os locais de eliminação.

Ligação tecidual. Muitos fármacos se acumulam nos tecidos em concentrações mais elevadas que aquelas dos líquidos extracelulares e do sangue. Por exemplo, durante a administração prolongada do antimalárico quinacrina, a concentração do fármaco no fígado pode ser milhares de vezes maior do que a do sangue. Tal acúmulo pode ser resultante do transporte ativo ou, mais comumente, da ligação. A ligação tecidual dos fármacos geralmente ocorre com componentes celulares como proteínas, fosfolípidos ou proteínas nucleares, sendo geralmente reversível. Uma grande fração do fármaco no corpo pode estar ligada desse modo e servir de reservatório que prolonga a ação do fármaco no mesmo tecido ou em um local distante alcançado pela circulação.

Tecido adiposo como reservatório. Muitos fármacos lipossolúveis são armazenados por solubilização na gordura neutra. Nas pessoas obesas, o conteúdo de gordura do corpo pode ser de até 50% e, mesmo nos casos de desnutrição grave, constitui 10% do peso corporal; por conseguinte, a gordura pode constituir um importante reservatório para os fármacos lipossolúveis. Por exemplo, até 70% do barbitúrico tiopental altamente lipossolúvel podem estar presentes na gordura corporal 3 h após a administração. No entanto, a gordura é um reservatório bastante estável por ter um fluxo sanguíneo relativamente baixo.

Ossos. As tetraciclina (e outros quelantes de íons metálicos divalentes) e os metais pesados podem se acumular nos ossos por adsorção na superfície dos cristais ósseos e finalmente pela incorporação no arcabouço do cristal. Os ossos podem se tornar um reservatório de liberação lenta de substâncias tóxicas como o chumbo ou o rádio para o sangue; seus efeitos podem assim persistir muito após o término da exposição. A destruição local da medula óssea também pode levar à redução do fluxo sanguíneo e ao prolongamento do efeito de reservatório, já que as substâncias tóxicas permanecem isoladas da circulação, o que pode aumentar ainda mais a lesão direta ao osso, resultando em um círculo vicioso, no qual quanto maior a exposição à substância tóxica, mais lenta sua taxa de eliminação.

Redistribuição. O término do efeito do fármaco costuma ocorrer por metabolismo e excreção, mas também pode resultar da redistribuição do fármaco de seu local de ação para outros tecidos ou locais. A redistribuição é um fator para o término do efeito do fármaco principalmente quando um fármaco altamente lipossolúvel que atua no cérebro ou no sistema cardiovascular é administrado por injeção intravenosa rápida ou por inalação. Um bom exemplo disso é o uso intravenoso do anestésico tiopental, um fármaco altamente lipossolúvel. Como o fluxo sanguíneo cerebral é muito alto, o fármaco

alcança sua concentração máxima no cérebro 1 min após sua injeção intravenosa. Após o término da injeção, a concentração plasmática cai à medida que o tiopental se difunde para outros tecidos, como o músculo. A concentração do fármaco no cérebro segue a do plasma, porque há pouca ligação do fármaco aos componentes cerebrais. Desse modo, o início da anestesia é rápido, mas o término também. Ambos estão diretamente relacionados com a concentração da substância no cérebro.

Sistema nervoso central e líquido cefalorraquidiano. A distribuição de fármacos no SNC a partir do sangue é peculiar, porque há barreiras funcionais que restringem a penetração dos fármacos nesse local crítico. Uma causa disso é que as células endoteliais dos capilares do cérebro têm junções de oclusão contínuas; portanto, a penetração dos fármacos no cérebro depende mais do transporte transcelular que do paracelular entre as células. As características exclusivas das células gliais pericapilares também contribuem para a barreira hematoencefálica. No plexo coróide, há uma barreira hematoliquórica semelhante, exceto que são as células epiteliais que estão unidas por junções de oclusão, em vez de células endoteliais. Como resultado, a lipossolubilidade de substâncias não-ionizadas e não-ligadas do fármaco é um determinante importante de sua recaptação pelo cérebro; quanto mais lipofílicas forem, maior a probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Tal circunstância costuma ser utilizada na concepção de fármacos para alterar a distribuição cerebral; por exemplo, os anti-histamínicos não-sedativos alcançam concentrações cerebrais muito menores do que os outros agentes dessa classe. Um número crescente de evidências também indica que os fármacos podem penetrar no SNC através de transportadores específicos de recaptação normalmente envolvidos no transporte de nutrientes e compostos endógenos do sangue para o cérebro e o LCR. Recentemente, foi descoberto que outro fator funcional importante na barreira hematoencefálica também envolve transportadores de membrana que, no caso, são carreadores de efluxo presentes nas células do endotélio capilar cerebral. A glicoproteína P é o mais importante desses fatores e atua tanto não permitindo que o fármaco não sofra translocação através das células endoteliais como exportando qualquer fármaco que penetre na barreira por outros meios. Esse transporte pode ser a razão de o cérebro e outros tecidos nos quais a glicoproteína P é expressa de modo semelhante (p. ex., testículos) constituírem santuários farmacológicos nos quais as concentrações de fármacos são aquém do necessário para se obter o efeito desejado, mesmo com níveis séricos adequados. É o que aparentemente ocorre com os inibidores da protease do HIV (Kim *et al.*, 1998) e também com a loperamida — um opiáceo potente de ação sistêmica que não exerce quaisquer efeitos centrais característicos de outros opiáceos (*ver* Cap. 23). Os transportadores de efluxo que secretam ativamente substâncias do LCR para o sangue também estão presentes no plexo coróide. Independentemente de um fármaco ser retirado do LCR por transportadores específicos ou sofrer difusão retrógrada para o sangue, os fármacos também saem do SNC ao longo do volume do fluxo de LCR através das vilosidades aracnóides. Em geral, a função da barreira hematoencefálica é bem preservada; no entanto, a inflamação meníngea e encefálica aumenta a permeabilidade local. Também há a possibilidade de a barreira hematoencefálica ser modulada de modo propício a melhorar o tratamento de infecções ou tumores cerebrais. Até hoje, no entanto, tal abordagem ainda não teve sua utilidade clínica comprovada.

Transferência placentária de fármacos. A transferência potencial de fármacos através da placenta é importante, já que os fármacos podem causar anormalidades congênitas. Administrados logo antes do parto, também podem ter efeitos adversos no recém-nascido. A lipossolubilidade, a extensão da ligação plasmática e o grau de ionização dos ácidos e bases fracos são determinantes gerais importantes, como discutido anteriormente. O plasma do feto é

ligeiramente mais ácido que o da mãe (pH 7,0-7,2 versus 7,4), de modo que ocorre seqüestro iônico das substâncias básicas. Como no cérebro, a glicoproteína P está presente na placenta e funciona como um transportador de exportação para limitar a exposição fetal a substâncias potencialmente tóxicas. Mas a concepção de que a placenta seja uma barreira intransponível aos fármacos não é exata. Uma visão mais apropriada é a de que até certo ponto o feto é menos exposto a fundamentalmente todos os fármacos tomados pela mãe.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS

Os fármacos são eliminados do corpo inalterados pelo processo de excreção ou convertidos em metabólitos. Os órgãos excretores, com exceção do pulmão, eliminam os compostos polares de modo mais eficiente que as substâncias altamente lipossolúveis. Desse modo, os fármacos lipossolúveis não são eliminados rapidamente até serem metabolizados em compostos mais polares.

O rim é o órgão mais importante para a excreção de fármacos e seus metabólitos. As substâncias excretadas nas fezes são principalmente fármacos não-absorvidos, ingeridos por via oral ou metabólitos excretados na bile ou secretados diretamente para o trato intestinal e, subseqüentemente, não reabsorvidos. A excreção de fármacos no leite materno é importante, não pelas quantidades eliminadas, mas porque os fármacos excretados são fontes potenciais de efeitos farmacológicos indesejados no lactente. A excreção pulmonar é importante principalmente para a eliminação de gases anestésicos e vapores (ver Caps. 13, 14 e 16); eventualmente, pequenas quantidades de outros fármacos ou metabólitos são excretados por essa via.

Excreção renal. A excreção de fármacos e metabólitos na urina envolve três processos: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. As alterações gerais da função renal geralmente alteram os três processos de modo semelhante. A função renal é baixa comparada ao tamanho corporal nos recém-nascidos, mas amadurece rapidamente nos primeiros meses após o nascimento. Durante a idade adulta há um lento declínio da função renal, cerca de 1% por ano, de modo que nos idosos geralmente há um grau importante de comprometimento.

A quantidade de fármaco que entra na luz do túbulo através da filtração depende da taxa de filtração glomerular e da extensão de ligação plasmática do fármaco; apenas os fármacos livres são filtrados. No túbulo renal proximal, a secreção tubular ativa, mediada por carreadores, também pode acrescentar fármacos ao líquido tubular. Os transportadores como a glicoproteína P e a proteína tipo 2 associada a multirresistência (MRP2) localizados na membrana apical com borda em escova são amplamente responsáveis pela secreção de ânions anfipáticos e metabólitos conjugados (como glicuronídeos, sulfatos e produtos da glutatona), respectivamente. Sistemas de transporte semelhantes, porém mais seletivos, para fármacos cationicos orgânicos (FCO) estão envolvidos na secreção de bases orgânicas. Os transportadores de membrana, principalmente localizados no túbulo renal distal, também são responsáveis por qualquer reabsorção ativa de fármacos da luz tubular de volta para a circulação sistêmica. No entanto, a maior parte dessa reabsorção ocorre por difusão não-ionizada.

Nos túbulos proximal e distal, as formas não-ionizadas de ácidos e bases fracos sofrem reabsorção passiva. O gradiente de concentração para a difusão retrógrada é criado pela reabsorção de água com Na^+ e outros íons inorgânicos. Como as células tubulares são menos permeáveis às formas ionizadas dos eletrólitos fracos, a reabsorção passiva dessas substâncias depende do pH. Quando a urina tubular se torna mais alcalina, os ácidos fracos são excretados mais rapidamente e em maior proporção, principalmente por serem mais ionizados e a reabsorção passiva estar diminuída. Quando a urina tubular se torna mais ácida, a excreção de ácidos fracos é reduzida. A

alcalinização e a acidificação da urina têm efeitos contrários na excreção de bases fracas. No tratamento da intoxicação farmacológica, a excreção de alguns fármacos pode ser apressada por uma alcalinização ou acidificação adequada da urina. Se a alteração do pH urinário leva ou não a uma alteração significativa da eliminação de fármacos depende da amplitude e da persistência da alteração do pH, bem como da contribuição da reabsorção passiva dependente do pH para a eliminação total do fármaco. O efeito é maior para os ácidos e bases fracos com valores de pK_a na faixa do pH urinário (5-8). No entanto, a alcalinização da urina pode resultar em um aumento de 4 a 6 vezes na excreção de um ácido relativamente forte, como o salicilato, quando o pH urinário é alterado de 6,4 para 8,0. A fração de substância não-ionizada diminuiria de 1% para 0,04%.

Excreção biliar e fecal. Sistemas de transporte análogos aos do rim também estão presentes na membrana canicular do hepatócito e secretam ativamente fármacos e metabólitos para a bile. A glicoproteína P transporta uma pletera de fármacos anfipáticos, lipossolúveis, enquanto a MRP2 está envolvida principalmente na secreção de metabólitos conjugados dos fármacos (conjugados de glutatona, glicuronídeos e alguns sulfatos). A MRP2 também está envolvida na excreção de compostos endógenos, com a síndrome de Dubin-Johnson sendo causada pela ausência genética desse transportador. A secreção biliar ativa de cations orgânicos também envolve transportadores. Por fim, os fármacos e metabólitos presentes na bile são liberados no trato intestinal durante o processo digestivo. Como transportadores secretores como a glicoproteína P também são expressos na membrana apical dos enterócitos, pode ocorrer secreção direta de fármacos e metabólitos da circulação sistêmica para a luz intestinal. Subseqüentemente, os fármacos e os metabólitos podem ser reabsorvidos de volta para o corpo a partir do intestino que, no caso dos metabólitos conjugados como os glicuronídeos, pode requerer sua hidrólise enzimática pela flora do intestino. Essa reciclagem enteroepática, se extensa, pode prolongar significativamente a presença de um fármaco e seus efeitos no corpo antes de sua eliminação por outras vias.

Outras vias de excreção. A excreção de fármacos através de suor, saliva e lágrimas é quantitativamente sem importância. A eliminação através dessas vias depende principalmente da difusão das formas não-ionizadas, lipossolúveis dos fármacos através das células epiteliais das glândulas e depende do pH. Os fármacos excretados na saliva penetram na boca, onde costumam ser deglutidos. A concentração de alguns fármacos na saliva equivale à do plasma. A saliva pode então ser um líquido biológico útil para determinar a concentração de fármacos quando é difícil ou inconveniente obter amostras de sangue. Os mesmos princípios se aplicam à excreção de fármacos no leite materno. Como o leite é mais ácido que o plasma, os compostos básicos podem estar ligeiramente concentrados nesse líquido e a concentração de compostos ácidos no leite é menor do que no plasma. Os não-eletrólitos, como o etanol e a uréia, penetram rapidamente no leite materno, atingindo a mesma concentração que no plasma, independentemente do pH do leite. Embora a excreção para os cabelos e a pele também seja quantitativamente sem importância, métodos sensíveis de detecção de fármacos nesses tecidos têm importância jurídica.

METABOLISMO DOS FÁRMACOS

As características lipofílicas dos fármacos que promovem sua passagem através das membranas biológicas e acesso subseqüente a seu local de ação dificultam sua excreção do corpo. A excreção renal de fármacos inalterados desempenha um papel apenas modesto na eliminação geral da maioria dos agentes terapêuticos, já que os compostos lipofílicos filtrados através do glomérulo são amplamente reabsorvidos de volta para a circulação sistêmica durante a passagem através dos túbulos renais. O metabolismo de fármacos e outros xenobióticos em metabólitos mais hidrofílicos é portanto fundamental para a eliminação desses compostos do corpo e o tér-

mino de sua atividade biológica. Em geral, as reações de biotransformação geram metabólitos mais polares, inativos, que são rapidamente excretados do corpo. No entanto, em alguns casos, são gerados metabólitos com atividade biológica potente ou propriedades tóxicas. Muitas das reações de biotransformação metabólica levando a metabólitos inativos de fármacos também geram metabólitos biologicamente ativos de compostos endógenos. A discussão a seguir se concentra na biotransformação dos fármacos, mas é geralmente aplicável ao metabolismo de todos os xenobióticos, assim como ao de diversos compostos endógenos, incluindo esteróides, vitaminas e ácidos graxos.

Metabolismo de fase I e II. As reações de biotransformação dos fármacos são classificadas em reações funcionais de fase I ou reações biossintéticas (conjugação) de fase II. As reações de fase I introduzem ou expõem um grupo funcional no fármaco parental. As reações de fase I geralmente levam à perda da atividade farmacológica, embora haja exemplos de manutenção ou aumento da atividade. Em raros casos, o metabolismo está associado à alteração da atividade farmacológica. Os pró-fármacos são compostos farmacologicamente inativos, projetados para maximizar a quantidade da espécie ativa que alcança o local de ação. Os pró-fármacos inativos são rapidamente convertidos em metabólitos biologicamente ativos, frequentemente pela hidrólise de uma ligação éster ou amida. Quando não são rapidamente excretados na urina, os produtos das reações de biotransformação de fase I podem reagir com compostos endógenos formando um conjugado altamente hidrossolúvel.

As reações de conjugação de fase II levam à formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional no fármaco parental ou metabólito de fase I com ácido glicurônico, sulfato, glutatona, aminoácidos ou acetatos endógenos. Tais conjugados altamente polares em geral são inativos e excretados rapidamente na urina ou nas fezes. Um exemplo de um conjugado ativo é o metabólito 6-glicuronídeo da morfina, um analgésico mais potente que o fármaco do qual se origina.

Local de biotransformação. A conversão metabólica dos fármacos geralmente é de natureza enzimática. Os sistemas enzimáticos envolvidos na biotransformação dos fármacos estão localizados no fígado, embora qualquer tecido examinado tenha alguma atividade metabólica. Outros órgãos com capacidade metabólica importante são o trato digestivo, os rins e os pulmões. Após a administração não-parenteral de um fármaco, uma parte significativa da dose pode ser metabolicamente inativada no epitélio intestinal ou no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Esse metabolismo de primeira passagem limita de modo importante a disponibilidade oral de fármacos altamente metabolizados. No interior de determinada célula, a maior parte da atividade do metabolismo dos fármacos se encontra no retículo endoplasmático e no citosol, embora também possam ocorrer biotransformações nas mitocôndrias, no invólucro nuclear e na membrana plasmática. Com a homogeneização e a centrifugação diferencial dos tecidos, o retículo endoplasmático se quebra e os fragmentos da membrana formam microvesículas, denominadas microsomos. As enzimas que metabolizam as substâncias no retículo endoplasmático costumam ser, portanto, classificadas como enzimas microssômicas. Os sistemas enzimáticos envolvidos nas reações de fase I se localizam primariamente no retículo endoplasmático, enquanto os sistemas enzimáticos de conjugação de fase II estão principalmente no citosol. Muitas vezes, os fármacos biotransformados por reações de fase I no retículo endoplasmático são conjugados nesse mesmo local ou no citosol da mesma célula.

Sistema do citocromo P450 monooxigenase. As enzimas do citocromo P450 são uma superfamília de proteínas heme-tiolato amplamente distribuídas através de todos os reinos vivos. As enzimas estão envolvidas no metabolismo de uma variedade de compostos quimicamente diferentes, endógenos e exógenos, incluindo fármacos, substâncias ambientais e outros

xenobióticos. Geralmente funcionam como um terminal oxidase em uma cadeia de transferência de elétrons com múltiplos componentes que introduz um único átomo de oxigênio molecular ao substrato, com o outro átomo sendo incorporado na água. Nos microsomos, os elétrons são fornecidos de NADPH via a redutase do citocromo P450, que está estreitamente associada ao citocromo P450 na membrana lipídica do retículo endoplasmático liso. O citocromo P450 catalisa muitas reações, inclusive a hidroxilação aromática e de cadeia lateral; dealquilação *N*, *O* e *S*; *N*-oxidação; *N*-hidroxilação; sulfoxidação; desaminação; desalogenação e dessulfuração. Os detalhes e exemplos do metabolismo mediado pelo citocromo P450 são mostrados no Quadro 1.2. Várias reações de redução também são catalisadas por essas enzimas, geralmente em condições de baixa tensão de oxigênio.

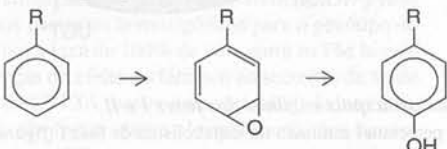
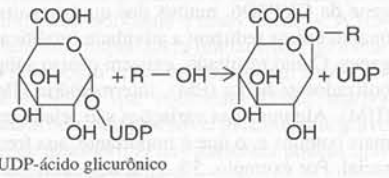
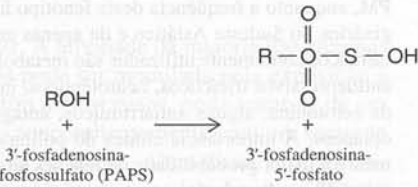
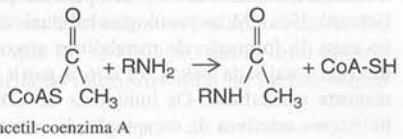
Das aproximadamente 1.000 enzimas conhecidas atualmente do citocromo P450, cerca de 50 têm atividade funcional nos seres humanos, sendo categorizadas em 17 famílias e muitas subfamílias segundo as semelhanças entre as sequências de aminoácidos das proteínas previstas; a sigla CYP é utilizada para sua identificação. As sequências iguais em mais de 40% pertencem à mesma família, identificada por um algarismo arábico; no interior de uma família, as sequências iguais em mais de 55% estão na mesma subfamília, identificada por uma letra; e as diferentes isoformas isoladas na subfamília são identificadas por um algarismo arábico. Cerca de 8 a 10 isoformas nas famílias CYP1, CYP2 e CYP3 estão primariamente envolvidas na maior parte das reações metabólicas de todos os fármacos nos seres humanos; os membros das outras famílias são importantes para a biossíntese e a degradação de esteróides, ácidos graxos, vitaminas e outros compostos endógenos. Cada isoforma isolada de CYP parece ter especificidade característica para um substrato com base nas manifestações estruturais do substrato; no entanto, muitas vezes há uma superposição considerável. Como resultado, duas ou mais isoformas CYP e outras enzimas que metabolizam fármacos frequentemente estão envolvidas no metabolismo geral de um fármaco, levando à formação de muitos metabólitos primários e secundários. As diversas isoformas também possuem perfis característicos de inibição e indução, como descrito adiante. Em acréscimo, o metabolismo catalisado pela CYP muitas vezes é regional e estereosseletivo; a última característica pode ser importante se o fármaco administrado for um racemato e os enantiômeros tiverem atividade farmacológica diferente.

As contribuições relativas das várias isoformas CYP no metabolismo dos fármacos estão ilustradas na Fig. 1.3. A CYP3A4 e a CYP3A5, que são isoformas muito semelhantes, juntas estão envolvidas no metabolismo de cerca de 50% dos fármacos; além disso, a CYP3A é expressa no epitélio intestinal e no rim. Atualmente se reconhece que o metabolismo pela CYP3A durante a absorção pelos enterócitos intestinais é um fator importante, junto com o metabolismo hepático de primeira passagem, na pouca biodisponibilidade oral de muitos fármacos. Isoformas da família CYP2C e da subfamília CYP2D6 também estão envolvidas em grande escala no metabolismo dos fármacos. Embora isoformas como a CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B1 e CYP2E1 não estejam grandemente envolvidas no metabolismo de medicamentos, elas, no entanto, catalisam a ativação de muitos agentes ambientais pró-cancerígenos até sua forma cancerígena final. Consequentemente, são consideradas importantes na sensibilidade a várias neoplasias, como o câncer de pulmão associado ao tabagismo.

Outras enzimas oxidativas como as desidrogenases e as monooxigenases contendo flavina também são capazes de catalisar o metabolismo de determinados fármacos, mas em geral têm pouca importância no conjunto.

Enzimas hidrolíticas. As reações das principais enzimas hidrolíticas estão ilustradas no Quadro 1.2. Foram identificadas muitas esterases e amidases inespecíficas no retículo endoplasmático do fígado, do intestino e de outros tecidos humanos. Os grupos álcool e amina expostos após a hidrólise dos ésteres e amidas são substratos adequados para as reações de conjugação. A epóxido-hidrolase microssômica é encontrada no retículo endoplasmático de fundamentalmente todos os tecidos, estando muito perto das enzimas do citocromo P450. A epóxido-hidrolase é geralmente considerada uma enzima de detoxificação, hidrolisando óxidos arene (óxidos derivados de compostos aromáticos, ou seja, com estruturas semelhantes a do anel benzênico) altamente reativos gerados através das reações de oxidação do citocromo P450 em metabólitos transdiidrodol inativos hidrossolúveis. As enzimas protease e peptidase são amplamente distribuídas em muitos tecidos, e estão envolvidas na biotransformação de fármacos polipeptídicos. A passagem desses fármacos através das membranas biológicas exige a inibição dessas enzimas ou o desenvolvimento de análogos estáveis.

Quadro 1.2 Principais reações envolvidas no metabolismo dos fármacos

	REAÇÃO	EXEMPLOS
I. REAÇÕES OXIDATIVAS		
<i>N</i> -desalquilação	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$	Imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, morfina, tamoxifeno, teofilina, cafeína
<i>O</i> -desalquilação	$ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_2O$	Codeína, indometacina, dextrometorfano
Hidroxilação alifática	$RCH_2CH_3 \rightarrow RCH(OH)CH_3$	Tolbutamida, ibuprofeno, pentobarbital, meprobamato, ciclosporina, midazolam
Hidroxilação aromática		Fenitoína, fenobarbital, propranolol, fenilbutazona, etinilestradiol, anfetamina, varfarina
<i>N</i> -oxidação	$RNH_2 \rightarrow RNHOH$ $R_1-NH-R_2 \rightarrow R_1-N(OH)-R_2$	Clorfeniramina, dapsona, meperidina Quinidina, paracetamol
<i>S</i> -oxidação	$R_1-S-R_2 \rightarrow R_1-S(=O)-R_2$	Cimetidina, clorpromazina, tioridazina, omeprazol
Desaminação	$RCH(NH_2)CH_3 \rightarrow R-C(OH)(NH_2)-CH_3 \rightarrow R-C(=O)-CH_3 + NH_2$	Diazepam, anfetamina
II. REAÇÕES DE HIDRÓLISE		
	$R_1-COOR_2 \rightarrow R_1-COOH + R_2OH$ $R_1-CNRR_2 \rightarrow R_1-COOH + R_2NH_2$	Procaína, ácido acetilsalicílico, clofibrato, meperidina, enalapril, cocaína Lidocaína, procainamida, indometacina
III. REAÇÕES DE CONJUGAÇÃO		
Glicuronidação		Paracetamol, morfina, oxazepam, lorazepam
Sulfatação		Paracetamol, esteróides, metildopa
Acetilação		Sulfonamidas, isoniazida, dapsona, clonazepam

Reações de conjugação. Tanto a forma ativada de um composto endógeno como uma enzima transferase apropriada são necessárias para a formação de um metabólito conjugado. No caso da glicuronidação — a mais importante reação de conjugação (Fig. 1.3) — as difosfato de uridina glicuronosiltransferases (UGT) catalisam a transferência de ácido glicurônico para alcoóis aromáticos e alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e grupos sulfidril livres de compostos tanto exógenos como endógenos para formar glicuronídeos *O*, *N* e *S*, respectivamente. A glicuronidação também é impor-

tante na eliminação de esteróides endógenos, bilirrubina, ácidos biliares e vitaminas lipossolúveis. A maior solubilidade na água de um glicuronídeo conjugado promove sua eliminação na urina ou na bile. Diferente da maior parte das reações de fase II, que ocorrem no citosol, as UGT são enzimas microsômicas, localização que facilita o acesso direto de metabólitos de fase I formados no mesmo local. Além de no fígado, as UGT também são encontradas no epitélio intestinal, nos rins e na pele. Foram identificadas cerca de 15 UGT humanas e, com base na semelhança entre os aminoácidos

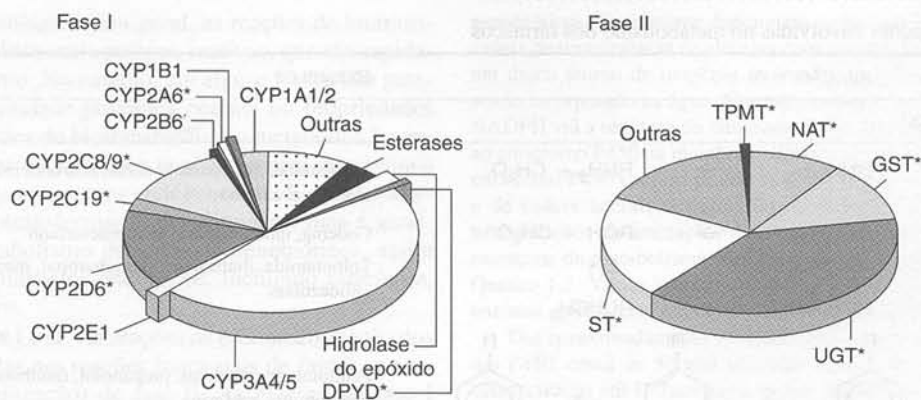


Fig. 1.3 Proporção de fármacos metabolizados pelas principais enzimas das fases I e II.

- O tamanho relativo de cada fatia do gráfico indica o percentual estimado do metabolismo de fase I (figura à esquerda) ou de fase II (figura à direita) para o qual cada enzima contribui para o metabolismo de fármacos com base na literatura. As enzimas que possuem variações funcionais alélicas estão indicadas por um asterisco. Em muitos casos, há mais de uma enzima envolvida no metabolismo de determinado fármaco: CYP, citocromo P450; DPYD, diidropirimidina desidrogenase; GST, glutatona S-transferases; NAT, N-acetiltransferases; ST, sulfotransferases; TPMT, tiopurina metiltransferase; UGT, UDP-glicuronosiltransferases.

(> 50% de identidade), foram classificadas duas famílias principais. Os membros da família UGT1A humana são todos codificados por um complexo de genes e as isoformas isoladas são produzidas pela junção alternativa de 12 promotores/éxon 1 com éxons 2-5 comuns para a produção de várias proteínas diferentes. Ao contrário, a UGT2 contém apenas três subfamílias: 2A, 2B e 2C. Embora pareça que cada UGT tenha especificidades características para determinado substrato, há considerável superposição, de modo que várias isoformas podem ser responsáveis pela formação de um determinado metabólito glicuronídeo. A sulfatação citosólica também é uma reação de conjugação importante que envolve uma transferência catalítica pelas sulfotransferases (ST) de enxofre inorgânico a partir de 3'-fosfadenosina-5'-fosfossulfato para o grupo hidroxila dos fenóis e alcoóis alifáticos. Portanto, os fármacos e os metabólitos primários com um grupo hidroxila frequentemente formam metabólitos glicuronídeo e sulfato. Duas N-acetiltransferases (NAT1 e NAT2) estão envolvidas na acetilação de aminas, hidrazinas e sulfonamidas. Ao contrário da maioria dos conjugados de fármacos, os metabólitos acetilados muitas vezes são menos hidrossolúveis que o fármaco parental, o que pode causar cristalinidade, a menos que uma alta taxa de fluxo urinário seja mantida.

Fatores que alteram o metabolismo dos fármacos. A marca do metabolismo dos fármacos é uma grande variabilidade interindividual que frequentemente leva a acentuadas diferenças na extensão do metabolismo e, conseqüentemente, na taxa da eliminação do fármaco e outras características de seu perfil de tempo de concentração plasmática. Tal variabilidade é a principal razão pela qual os pacientes diferem em suas respostas a uma dose padronizada e deve ser considerada ao se estabelecer a posologia ideal para um determinado paciente. Uma associação de fatores genéticos, ambientais e mórbidos altera o metabolismo dos fármacos, com a contribuição relativa de cada um dependendo do fármaco em questão.

Varição genética. Os avanços na biologia molecular mostram que a diversidade genética é a regra, e não a exceção, para todas as proteínas, incluindo as enzimas que catalisam as reações metabólicas aos fármacos. Em um número crescente dessas enzimas, foram identificadas variações alélicas com atividades catalíticas diferentes da forma selvagem. As diferenças envolvem diversos mecanismos moleculares que acarretam perda completa da atividade, redução da capacidade catalítica ou, no caso de duplicação do gene, aumento da atividade. Além do mais, geralmente esses traços são herdados de modo recessivo autossômico mendeliano e, se forem suficientemente prevalentes, resultam em subpopulações com diferentes capacidades de metabolização de fármacos, i. e., *polimorfismo genético*. Além disso, a frequência de determinadas variações alélicas

muitas vezes varia segundo a ascendência racial do indivíduo. É possível obter o fenótipo ou genótipo de uma pessoa para determinada variação genética e é provável que essa classificação se torne cada vez mais útil para a individualização do tratamento farmacológico, especialmente no caso de fármacos com baixo índice terapêutico. Evidências crescentes também sugerem que a sensibilidade individual para doenças associadas a agentes químicos ambientais, como o câncer, pode refletir a variação genética das enzimas que metabolizam os fármacos.

Vários polimorfismos genéticos estão presentes em muitas enzimas do sistema do citocromo P450, levando a uma capacidade de metabolização de fármacos alterada. O mais bem caracterizado dentre estes está associado a CYP2D6. Foram identificados cerca de 70 *polimorfismos isolados de nucleotídeos* (SNP) e outras variações genéticas de importância funcional no gene da CYP2D6, muitos dos quais resultam em uma enzima inativa, enquanto outros reduzem a atividade catalítica; também ocorre duplicação dos genes. Como resultado, existem quatro subpopulações fenotípicas de metabolizadores: baixa (PM), intermediária (IM), extensa (EM) e ultra-rápida (UM). Algumas das variações são relativamente raras, enquanto outras são mais comuns e, o que é importante, sua frequência varia segundo a herança racial. Por exemplo, 5%-10% dos caucasianos de ascendência europeia são PM, enquanto a frequência deste fenótipo homozigótico em indivíduos originários do Sudeste Asiático é de apenas cerca de 1%-2%. Mais de 65 dos fármacos comumente utilizados são metabolizados pela CYP2D6, incluindo antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, alguns antiarrítmicos, antagonistas β -adrenérgicos e certos opiáceos. A importância clínica do polimorfismo da CYP2D6 é principalmente a maior probabilidade de reações adversas entre os PM quando a via metabólica alterada for um componente principal na eliminação geral do fármaco. Nos UM, as posologias habituais também podem ser ineficazes, ou no caso de formação de metabólitos ativos, por exemplo, a formação de morfina catalisada pela CYP2D6 a partir da codeína, pode ocorrer uma resposta exacerbada. Os inibidores da CYP2D6, como a quinidina e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, podem converter um EM genotípico em um PM fenotípico, fenômeno denominado *fenocópia*, que constitui um importante aspecto das interações medicamentosas com essa isoforma da CYP em particular.

A CYP2C9 catalisa o metabolismo de alguns dos 16 fármacos comumente utilizados, como varfarina e fenitofina, ambos com índices terapêuticos baixos. Duas das variações alélicas mais comuns da CYP2C9 reduziram acentuadamente a atividade catalítica (5%-12%) comparadas com a enzima do tipo selvagem. Conseqüentemente, os pacientes hetero ou homozigóticos para os alelos mutantes precisam de uma dose de anticoagulante mais baixa de varfarina, especialmente os do último grupo, que os indivíduos homozigóticos.

góticos, do tipo selvagem. Iniciar o tratamento com varfarina também é mais difícil e há aumento do risco de sangramentos. De modo semelhante, altas concentrações plasmáticas de fenitoína e efeitos adversos associados ocorrem nos pacientes com variações nos alelos da CYP2C9. Também ocorre polimorfismo genético com a CYP2C19, no qual foram identificadas 8 variações alélicas que resultam em uma proteína cataliticamente inativa. Cerca de 3% dos caucasianos têm fenótipo PM, enquanto a frequência é muito mais alta entre aqueles do Sudeste Asiático, 13%-23%. Os inibidores da bomba de prótons como o omeprazol e o lansoprazol estão entre os 18 fármacos metabolizados de modo importante pela CYP2C19, em uma extensão determinada pela genética. A eficácia da dose recomendada de 20 mg de omeprazol associado a amoxicilina para a erradicação do *Helicobacter pylori* é acentuadamente reduzida nos pacientes homozigóticos para o genótipo do tipo selvagem, comparados com a taxa de 100% de cura entre os PM homozigóticos, refletindo as diferenças do efeito do fármaco na secreção de ácido gástrico. Embora a atividade da CYP3A mostre uma variabilidade interindividual acentuada (>10 vezes), não foram observados polimorfismos funcionais importantes na região que codifica o gene; é portanto provável que fatores reguladores desconhecidos determinem primariamente essa variabilidade. A variabilidade genética também está presente na diidropirimidina desidrogenase (DPYD), a enzima-chave do metabolismo do 5-fluorouracil. Consequentemente, há um risco acentuado de desenvolvimento de toxicidade grave induzida por fármacos em 1%-3% dos pacientes com câncer tratados com esse antitumoral, que reduziu substancialmente a atividade da DPYD, em comparação com a população geral.

Um polimorfismo em uma enzima de metabolismo farmacológico de conjugação, especialmente na NAT2, foi um dos primeiros observados como tendo base genética há cerca de 50 anos. Esta isoforma está envolvida no metabolismo de cerca de 16 fármacos comuns, incluindo isoniazida, procainamida, dapsona, hidralazina e cafeína. Foram identificadas cerca de 15 variações alélicas, algumas das quais sem efeitos funcionais, mas outras associadas a redução ou ausência de atividade catalítica. Há uma heterogeneidade considerável na frequência destes alelos na população mundial, de modo que a frequência do fenótipo de acetilação lenta é de aproximadamente 50% nos norte-americanos brancos e negros, 60%-70% nos europeus do norte, mas apenas 5%-10% entre os oriundos do Sudeste Asiático. Especula-se que o fenótipo de acetilação possa estar associado a doenças induzidas por fatores ambientais, como no câncer de bexiga e colorretal; no entanto, ainda não há evidências incontestáveis disponíveis. De modo semelhante, a variabilidade genética da atividade catalítica das glutatona S-transferases pode estar relacionada com uma sensibilidade individual a essas doenças. A tiopurina metiltransferase (TPMT) tem uma importância fundamental no metabolismo da 6-mercaptopurina, o metabólito ativo da azatioprina. Como resultado, os homozigóticos para os alelos que codificam TPMT inativa (0,3%-1% da população), apresentam de modo previsível pancitopenia grave se receberem doses padronizadas de azatioprina; tais pacientes podem tipicamente ser tratados com 10%-15% da dose habitual.

Determinantes ambientais. A atividade da maioria das enzimas que metabolizam os fármacos pode ser modulada pela exposição a certos compostos exógenos. Em alguns casos, pode tratar-se de um fármaco que, se administrado concomitantemente com um segundo agente, leva à interação entre os fármacos. Além disso, os micronutrientes da dieta e outros fatores ambientais podem fazer modulação positiva ou negativa das enzimas, denominadas *indução* e *inibição*, respectivamente. Acredita-se que tal modulação tenha uma contribuição fundamental para a variação interindividual no metabolismo de muitos fármacos.

Inibição do metabolismo dos fármacos. Uma consequência da inibição das enzimas que metabolizam os fármacos é o aumento da concentração plasmática do fármaco parental e a redução dos metabólitos, efeitos farmacológicos exagerados e prolongados, além de aumento da probabilidade de toxicidade farmacológica, alterações que ocorrem rapidamente e fundamentalmente sem aviso, sendo mais críticas para os fármacos extensamente metabolizados e com baixo índice terapêutico. O conhecimento das isoformas do citocromo P450 que catalisam as principais vias do metabolismo dos fármacos fornece uma base para a previsão e a compreensão da inibição, especialmente no que diz respeito às interações medicamentosas. Isso ocorre

porque muitos inibidores são mais seletivos para algumas isoformas que para outras. Frequentemente a inibição ocorre pela competição entre dois ou mais substratos pelo mesmo local ativo na enzima, cuja extensão depende das concentrações relativas dos substratos e de suas afinidades pela enzima. No entanto, em certos casos, a enzima pode sofrer inativação irreversível; por exemplo, o substrato ou um metabólito forma um complexo adstrito com o ferro-heme do citocromo P450 (cimetidina, cetoconazol) ou o grupo heme pode ser destruído (noretindrona, etinilestradiol). Um mecanismo comum de inibição de algumas enzimas de fase II é a depleção dos co-fatores necessários.

A inibição do mecanismo catalisado pela CYP3A é comum e importante. Devido ao alto nível de expressão da CYP3A no epitélio intestinal e ao fato de a ingestão oral ser a via mais comum de penetração de fármacos e agentes ambientais no corpo, a inibição da atividade da isoforma nesse local muitas vezes particularmente acarreta consequências, mesmo se sua atividade no fígado estiver inalterada. Isso ocorre devido ao grande aumento potencial da biodisponibilidade associado à redução do metabolismo de primeira passagem para fármacos que de modo geral exibem esse efeito em uma extensão importante. Os antifúngicos como o cetoconazol e o itraconazol, os inibidores da protease do HIV (especialmente o ritonavir), os macrolídeos como a eritromicina e a claritromicina, mas não a azitromicina, todos são potentes inibidores da CYP3A. Determinados bloqueadores do canal de cálcio como o diltiazem, a nicardipina e o verapamil, também inibem a CYP3A, assim como um componente do suco de toranja. Muitos inibidores da CYP3A também reduzem a função da glicoproteína P, de modo que as interações medicamentosas podem envolver um mecanismo duplo. Até a distribuição de fármacos que não são significativamente metabolizados, porém são eliminados por transporte mediado pela glicoproteína P, também pode ser alterada por um inibidor da CYP3A. Por exemplo, o comprometimento da excreção de digoxina pela quinidina e por um grande número de outros fármacos sem relação é causado pela inibição da glicoproteína P. Para a CYP2D6, a quinidina e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são inibidores potentes que podem produzir fenocópia. Em contrapartida, outros fármacos são inibidores mais gerais do metabolismo catalisado pelo citocromo P450. Por exemplo, a amiodarona, a cimetidina (mas não a ranitidina), a paroxetina e a fluoxetina reduzem a atividade metabólica de várias isoformas da CYP. As enzimas metabólicas da fase I, exceto as do citocromo P450, também podem ser inibidas pela administração de fármacos, como exemplificado pelo efeito potente do ácido valproico na epóxido-hidrolase microssômica, e pela inibição da xantina-oxidase pelo alopurinol, que pode resultar em toxicidade potencialmente fatal para pacientes recebendo 6-mercaptopurina concomitantemente.

Indução do metabolismo dos fármacos. A modulação positiva da atividade de metabolização de fármacos geralmente ocorre pelo aumento da transcrição genética após exposição prolongada a um agente indutor, embora a estabilização pela CYP2E1 da proteína contra a degradação seja o principal mecanismo. Como resultado, as consequências da indução levam um tempo considerável para aparecer totalmente, cf. inibição do metabolismo. Além do mais, as consequências da indução são aumento da taxa de metabolismo, aumento do metabolismo oral de primeira passagem e redução da biodisponibilidade, bem como diminuição correspondente da concentração plasmática do fármaco, todos fatores que reduzem a exposição do fármaco. Em contraste, no caso dos fármacos metabolizados em metabólitos ativos ou reativos, a indução pode estar associada ao aumento dos efeitos ou da toxicidade do fármaco, respectivamente. Em alguns casos, um fármaco pode induzir tanto o metabolismo de outros compostos como seu próprio metabolismo; essa *auto-indução* ocorre com o anticonvulsivante carbamazepina. Em muitos casos envolvendo indução, a dose do fármaco alterado tem de ser aumentada para manter o efeito terapêutico. É particularmente o caso quando a indução é extensa após a administração de um indutor altamente eficaz; na realidade, as mulheres são orientadas a utilizar uma alternativa aos contraceptivos orais para a contracepção durante o tratamento com rifampicina porque sua eficácia não pode ser garantida. O risco terapêutico associado à indução metabólica é mais crítico quando a administração do agente indutor é interrompida enquanto se mantém a mesma dose do fármaco que estava sendo administrado. Nesse caso, à medida que o efeito indutor desaparece, as concentrações plasmáticas do segundo fármaco irão aumentar, a menos que haja redução da dose, com um aumento no potencial de efeitos adversos.

Os indutores geralmente são seletivos para certas subfamílias e isoformas do CYP, mas ao mesmo tempo várias outras enzimas podem sofrer simultaneamente modulação positiva por um mecanismo molecular comum.

Por exemplo, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos derivados de poluentes ambientais, fumaça de cigarro e carnes defumadas produzem uma indução acentuada da família de enzimas CYP1A tanto no fígado como em outros locais do corpo, envolvendo a ativação do receptor aril-hidrocarboneto (AhR) no citosol, que interage com outra proteína reguladora, a AhR translocadora nuclear (Arnt); o complexo funciona como um fator de transcrição para fazer a modulação positiva da expressão da CYP1A. Além disso, a expressão de enzimas de fase II como UGT, GST e NAD(P)H: quinona oxidoreductase aumenta simultaneamente. Um tipo semelhante de mecanismo receptor envolvendo o receptor X do pregnano (PXR) está envolvido na indução da CYP3A por uma ampla gama de agentes químicos diferentes, incluindo fármacos como rifampicina e rifabutina, barbitúricos e outros anticonvulsivantes, alguns glicocorticóides e até mesmo medicamentos alternativos como a erva-de-São João. Os últimos fármacos também podem alterar outras isoformas da CYP; por exemplo, a rifampicina e a carbamazepina induzem a CYP1A2, a CYP2C9 e a CYP2C19. O uso crônico de álcool também leva à indução enzimática, especialmente à da CYP2E1; entre os alcoólatras, o risco de efeitos adversos hepatotóxicos do paracetamol é mais alto devido à formação do metabólito reativo *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina mediada pela CYP2E1.

Fatores mórbidos. Como o fígado é o principal local de enzimas metabolizadoras de fármacos, a disfunção desse órgão nos pacientes com hepatite, doença hepática por álcool, cirrose biliar, esteatose hepática e hepatocarcinomas pode levar potencialmente ao comprometimento do metabolismo dos fármacos. Em geral, a gravidade da lesão hepática determina a extensão da redução do metabolismo; infelizmente, os exames de função hepática de rotina têm pouco valor para essa avaliação. Além do mais, mesmo nos casos de cirrose grave, a extensão do comprometimento é de apenas aproximadamente 30%-50% da atividade dos pacientes sem doença hepática. No entanto, a biodisponibilidade oral dos fármacos que sofrem intenso metabolismo hepático de primeira passagem pode estar duas a quatro vezes aumentada na doença hepática, o que, junto com a presença prolongada dos fármacos no corpo, aumenta o risco de exacerbação das respostas farmacológicas e dos efeitos adversos. Parece que as isoformas do citocromo P450 são mais alteradas pela doença hepática que as enzimas que catalisam as reações de fase II como as glicuronosiltransferases.

A insuficiência cardíaca grave e o choque podem levar tanto à diminuição da perfusão hepática como ao comprometimento metabólico. O melhor exemplo disso é a redução em quase duas vezes do metabolismo da lidocaína na insuficiência cardíaca, também acompanhada por uma alteração na distribuição de amplitude semelhante. Como resultado, a dose de ataque e a de manutenção de lidocaína utilizadas para tratar arritmias cardíacas em tais pacientes são substancialmente diferentes daquelas utilizadas nos pacientes sem essa afecção.

Idade e sexo. As isoformas funcionais do citocromo P450 e, em menor grau, as enzimas do metabolismo de fase II aparecem cedo no desenvolvimento fetal, porém seus níveis, mesmo ao nascimento, são menores do que os encontrados no período pós-natal. Tanto as enzimas de fase I como as de fase II começam a amadurecer gradativamente após as primeiras 2-4 semanas após o parto, embora o padrão de desenvolvimento seja variável para as diferentes enzimas. Desse modo, os recém-nascidos e os lactentes são capazes de metabolizar os fármacos com relativa eficácia, mas geralmente em uma taxa mais lenta que os adultos. Uma exceção a isso é o comprometimento da glicuronidação da bilirrubina ao nascimento, que contribui para a hiperbilirrubinemia dos recém-nascidos. A maturidade completa parece ocorrer na segunda década de vida, com um lento declínio subsequente associado ao envelhecimento. Infelizmente, poucas generalizações são possíveis diante da extensão da importância clínica dessas alterações relacionadas com a idade em cada paciente. Isso é particularmente verdadeiro para os pacientes idosos que, devido a várias doenças, podem tomar um grande número de fármacos, muitos dos quais podem produzir interações medicamentosas. Além disso, o aumento da sensibilidade dos órgãos-alvo e o comprometimento dos mecanismos de controle fisiológico complicam ainda mais o uso de fármacos na população de idosos. As enzimas do metabolismo de fase I parecem ser mais alteradas que aquelas que catalisam as reações de fase II. No entanto, as alterações muitas vezes são modestas com relação a outras causas de variação interindividual metabólica. Em contrapartida, no caso dos fármacos que apresentam um grande efeito de primeira passagem, até mesmo uma pequena redução da capacidade metabólica pode aumentar significativamente a biodisponibilidade oral. O uso de fármacos nos idosos,

portanto, geralmente exige reduções moderadas na posologia e atenção para a possibilidade de exacerbação das respostas farmacodinâmicas.

Muitos exemplos indicam que o tratamento farmacológico e/ou a resposta a certos fármacos possam ser diferentes entre homens e mulheres. Também foram observadas diferenças relacionadas com o sexo na atividade do metabolismo de fármacos, especialmente o catalisado pela CYP3A. No entanto, tais diferenças são pequenas e desprezíveis diante de outros fatores envolvidos na variação interindividual do metabolismo. Uma exceção a essa generalização é a gestação, em que ocorre indução de certas enzimas do metabolismo dos fármacos no segundo e no terceiro trimestres. Como resultado, a posologia pode ter de ser aumentada durante esse período e voltar a seus níveis anteriores após o parto. Isso é particularmente importante no tratamento de pacientes com convulsões utilizando fenitoína durante a gestação. Muitos contraceptivos orais também são inibidores potentes e irreversíveis das isoformas da CYP através de um mecanismo de inativação suicida.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Uma hipótese fundamental da farmacocinética clínica é que existe uma relação entre os efeitos farmacológicos de um fármaco e uma concentração alcançável do fármaco (p. ex., no sangue ou plasma). Tal hipótese foi documentada para muitos fármacos, embora para alguns fármacos não tenha sido observada qualquer relação clara ou simples entre o efeito farmacológico e a concentração plasmática. Na maioria dos casos, como representado na Fig. 1.1, a concentração de um fármaco na circulação sistêmica estará relacionada com a concentração do fármaco em seus locais de ação. O efeito farmacológico resultante pode ser o efeito clínico desejado, um efeito tóxico ou, em alguns casos, um efeito não relacionado com a eficácia terapêutica ou com a toxicidade. A farmacocinética clínica tenta fornecer tanto uma relação quantitativa entre a dose e o efeito como uma estrutura para interpretar as dosagens das concentrações de fármacos nos líquidos biológicos. A importância da farmacocinética no atendimento ao paciente se baseia na melhora da eficácia terapêutica que pode ser obtida pela aplicação de seus princípios ao escolher e modificar a posologia.

As diversas variáveis fisiológicas e fisiopatológicas que determinam o ajuste da dose para cada paciente freqüentemente o fazem em função da modificação de parâmetros farmacocinéticos. Os quatro parâmetros mais importantes são: a *depuração*, a medida da eficácia do corpo na eliminação do fármaco; o *volume de distribuição*, a medida do aparente espaço do corpo disponível para conter o fármaco; a *meia-vida de eliminação*, a medida da taxa de remoção do fármaco do corpo; e a *biodisponibilidade*, a fração de fármaco absorvido tal e qual na circulação sistêmica. De menor importância são as *taxas* de disponibilidade e distribuição do agente.

Depuração

A depuração é o conceito mais importante que precisa ser considerado quando se planeja um esquema racional para a administração prolongada de fármacos. O médico costuma querer manter concentrações estáveis de fármaco em uma *janela terapêutica* associada à eficácia terapêutica e a uma toxicidade mínima. Admitindo-se uma biodisponibilidade total, a estabilidade será alcançada quando a taxa de eliminação do fármaco for igual à taxa de administração do fármaco:

$$\text{Velocidade da dose} = CL \cdot C_{ss} \quad (1.1)$$

onde *CL* é a depuração da circulação sistêmica e *C_{ss}* é a concentração estável do fármaco. Desse modo, se a concentração estável desejada do fármaco no plasma ou sangue for conhecida, a taxa de depuração do fármaco pelo paciente irá ditar a taxa na qual o fármaco deve ser administrado.

O conceito de depuração é extremamente útil na farmacocinética clínica, devido ao seu valor para um determinado fármaco ser constante na faixa de concentrações encontradas na clínica. Isso é

verdade porque os sistemas para a eliminação de fármacos, como as enzimas de metabolização e os transportadores, de modo geral não estão saturados e, portanto, a taxa *absoluta* de eliminação do fármaco é fundamentalmente uma função linear de sua concentração plasmática. Uma afirmação idêntica é a de que a eliminação da maioria dos fármacos segue uma cinética de primeira ordem — uma *fração* constante do fármaco no corpo é eliminada por unidade de tempo. Se os mecanismos de eliminação de determinado fármaco ficarem saturados, a cinética se aproxima da ordem zero — uma *quantidade* constante do fármaco é eliminada por unidade de tempo. Nesse caso, a depuração irá variar segundo a concentração do fármaco, frequentemente de acordo com a seguinte equação:

$$CL = v_m / (K_m + C) \quad (1.2)$$

onde K_m representa a concentração na qual é alcançada metade da taxa máxima de eliminação (em unidades de massa/volume) e v_m é igual à taxa máxima de eliminação (em unidades de massa/tempo). Essa equação é análoga à equação de Michaelis-Menten para a cinética enzimática. O planejamento da posologia para esses fármacos é mais complexo que quando a eliminação é de primeira ordem e a depuração independe da concentração do fármaco (*ver* adiante).

Os princípios de depuração do fármaco são semelhantes àqueles da fisiologia renal, onde, por exemplo, a depuração da creatinina é definida como a taxa de eliminação da creatinina na urina relativa à sua concentração plasmática. No nível mais simples, a depuração de um fármaco é sua taxa de eliminação por todas as vias reguladas pela concentração do fármaco, C , em algum líquido corporal:

$$CL = \text{taxa de eliminação} / C \quad (1.3)$$

desse modo, quando a depuração é constante, a taxa de eliminação do fármaco é diretamente proporcional à concentração do mesmo. É importante observar que a depuração não indica quanto do fármaco está sendo removido mas, em vez disso, o volume do líquido biológico, como sangue ou plasma, do qual o fármaco terá de ser completamente removido para ser eliminado. A depuração é expressa em volume por unidade de tempo. A depuração geralmente ainda é definida como depuração sanguínea (CL_b), depuração plasmática (CL_p) ou depuração baseada na concentração de fármaco livre (CL_u), dependendo da concentração medida (C_b , C_p ou C_u).

A depuração através de diversos órgãos de eliminação é complementar. A eliminação dos fármacos pode ocorrer como resultado de processos renais, hepáticos ou em outros órgãos. A divisão da taxa de eliminação por cada órgão pela concentração de fármaco (p. ex., concentração plasmática) irá demonstrar a depuração respectiva pelo órgão em questão. Ao serem somadas, essas depurações separadas representarão a depuração sistêmica:

$$CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepática}} + CL_{\text{outras}} = CL \quad (1.4)$$

outras vias de eliminação poderiam incluir a da saliva ou a do suor, a secreção no trato intestinal e o metabolismo em outros locais.

A depuração sistêmica pode ser determinada em estado de equilíbrio utilizando a Equação (1.1). Para uma dose única de um fármaco com biodisponibilidade total e cinética de eliminação de primeira ordem, a depuração sistêmica pode ser determinada pelo equilíbrio de massa e a integração da Equação (1.3) no tempo.

$$CL = \text{Dose} / AUC \quad (1.5)$$

onde a AUC é a área total sob a curva descrevendo a concentração de fármaco na circulação sistêmica em função do tempo (de zero ao infinito).

Exemplos. No Apêndice II, a depuração plasmática da cefalexina é descrita como $4,3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, com 90% do fármaco excretado inaltera-

dos na urina. Para um homem de 70 kg, a depuração do plasma seria de 300 mL/min , com a depuração renal respondendo por 90% dessa eliminação. Em outras palavras, o rim é capaz de excretar cefalexina em uma taxa tal que é completamente removida (depurada) de aproximadamente 270 mL de plasma por minuto. Como se costuma admitir que a depuração permanece constante em um paciente estável, a taxa de eliminação de cefalexina irá depender da concentração do fármaco no plasma [Equação (1.3)]. O propranolol é depurado do sangue em uma taxa de $16 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (ou 1.120 mL/min em um homem de 70 kg), quase exclusivamente pelo fígado. Assim, o fígado é capaz de remover a quantidade de fármaco contida em 1.120 mL de sangue por minuto. Embora o fígado seja o principal órgão de eliminação, a depuração plasmática de alguns fármacos excede a taxa de fluxo plasmático (e sanguíneo) para esse órgão. Muitas vezes isso ocorre porque a distribuição do fármaco rapidamente para os eritrócitos e a taxa de fármaco liberado para o órgão de eliminação são consideravelmente maiores do que a esperada pela dosagem de sua concentração plasmática. A relação entre a depuração plasmática e sanguínea em estado de equilíbrio é dada por:

$$\frac{CL_p}{CL_b} = \frac{C_b}{C_p} = 1 + H \left[\frac{C_{rbc}}{C_p} - 1 \right] \quad (1.6)$$

portanto, a depuração do sangue pode ser estimada pela divisão da depuração plasmática pelo índice de concentração do fármaco do sangue para o plasma, obtido pelo conhecimento hematócrito ($H = 0,45$) e pelo índice entre os eritrócitos e o plasma. Na maioria dos casos, a depuração do sangue será menor do que o fluxo sanguíneo no fígado ($1,5 \text{ L/min}$) ou, se também houver excreção renal, que a soma dos fluxos dos dois órgãos de eliminação. Por exemplo, a depuração plasmática do tacrolimo, cerca de 2 L/min , é duas vezes maior do que a taxa do fluxo sanguíneo hepático, excedendo até o fluxo sanguíneo do órgão, apesar do fato de o fígado ser o local predominante do extenso metabolismo desse fármaco. No entanto, após levar em consideração a extensa distribuição do tacrolimo para os eritrócitos, sua depuração do sangue é de apenas cerca de 63 mL/min , na verdade um fármaco de depuração lenta em vez de rápida, como poderia ser interpretado pelo valor da depuração plasmática. Algumas vezes, no entanto, a depuração do sangue pelo metabolismo ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático, o que indica um metabolismo extra-hepático. No caso do esmolol ($11,9 \text{ L/min}$), o valor de depuração sanguínea é maior do que o débito cardíaco, porque o fármaco é metabolizado de modo eficaz pelas esterase presentes nos eritrócitos.

Outra definição de depuração é útil para a compreensão dos efeitos das variáveis patológicas e fisiológicas na eliminação dos fármacos, particularmente no que diz respeito a um determinado órgão. A taxa de apresentação do fármaco para o órgão é o produto do fluxo sanguíneo (Q) e da concentração arterial do fármaco (C_A), e a taxa de saída do fármaco do órgão é o produto do fluxo sanguíneo e da concentração venosa do fármaco (C_V). A diferença entre estas taxas em estado de equilíbrio é a taxa de eliminação do fármaco:

$$\begin{aligned} \text{Taxa de eliminação} &= Q \cdot C_A - Q \cdot C_V \\ &= Q(C_A - C_V) \end{aligned} \quad (1.7)$$

A divisão da Equação (1.7) pela concentração de fármaco penetrando no órgão de eliminação, C_A , resulta na expressão da depuração do fármaco pelo órgão em questão:

$$CL_{\text{órgão}} = Q \left[\frac{C_A - C_V}{C_A} \right] = Q \cdot E \quad (1.8)$$

A expressão $(C_A - C_V)/C_A$ na Equação (1.8) pode ser referida como a taxa de extração do fármaco (E).

Depuração hepática. Os conceitos desenvolvidos na Equação (1.8) têm implicações importantes para os fármacos eliminados pelo fígado. Considerar um fármaco removido de modo eficaz por processos hepáticos — metabolismo e/ou excreção do fármaco na bile. Nesse caso, a concentração de fármaco no sangue que deixa o fígado será baixa, a taxa de extração será próxima da unidade e a depuração do fármaco do sangue será limitada pelo fluxo sanguíneo hepático. Os fármacos depurados com eficiência pelo fígado (p. ex., fármacos

no Apêndice II com depuração sistêmica maior que $6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, como diltiazem, imipramina, lidocaína, morfina e propranolol) têm sua taxa de eliminação restrita, não pelos processos intra-hepáticos, mas pela taxa na qual podem ser transportados pelo sangue para o fígado.

Também foram consideradas outras complexidades. Por exemplo, as equações apresentadas anteriormente não levam em conta a ligação do fármaco aos componentes do sangue e dos tecidos, nem permitem uma estimativa da capacidade intrínseca do fígado de eliminar o fármaco sem as limitações impostas pelo fluxo sanguíneo, denominada *depuração intrínseca*. Em termos bioquímicos e em condições de primeira ordem, a depuração intrínseca é a medida da taxa dos parâmetros cinéticos de Michaelis-Menten para os processos de eliminação, i. e., v_m/K_m . Foram propostas extensões das relações da Equação (1.8) para incluir expressões de ligação protéica e depuração intrínseca por meio de vários modelos de eliminação hepática (ver Morgan e Smallwood, 1990). Todos esses modelos indicam que, quando a capacidade do órgão de eliminação de metabolizar o fármaco é grande em comparação à taxa de apresentação do fármaco, a depuração será próxima do fluxo sanguíneo do órgão. Pelo contrário, quando a capacidade metabólica for pequena com relação à taxa de apresentação do fármaco, a depuração será proporcional à fração de fármaco livre no sangue e à depuração intrínseca do fármaco. A avaliação desses conceitos permite a compreensão de muitos resultados experimentais possivelmente intrigantes. Por exemplo, a indução enzimática ou a doença hepática podem alterar a taxa de metabolismo do fármaco em um sistema isolado de enzimas hepáticas microssômicas, porém não alterar a depuração no organismo como um todo. Para um fármaco com alta taxa de extração, a depuração é limitada pelo fluxo sanguíneo, e as alterações na depuração intrínseca por indução enzimática ou doença hepática devem ter pouco efeito. Do mesmo modo, para os fármacos com altas taxas de extração, as alterações na ligação protéica devidas a doença ou interações por ligação competitiva devem ter pouco efeito na depuração. Em contraste, mudanças na depuração intrínseca e na ligação protéica afetarão a depuração de fármacos com baixa depuração intrínseca e em consequência, taxa de extração, mas alterações no fluxo sanguíneo teriam pouco efeito (Wilkinson e Shand, 1975).

Depuração renal. A depuração renal de um fármaco leva ao seu aparecimento como tal na urina; as alterações nas propriedades farmacocinéticas dos fármacos por doença renal também podem ser explicadas em termos de conceitos de depuração. No entanto, as complicações relacionadas com filtração, secreção ativa e reabsorção devem ser consideradas. A taxa de filtração de um fármaco depende do volume de líquido filtrado no glomérulo e da concentração de fármaco livre no plasma, já que o fármaco ligado às proteínas não é filtrado. A taxa de secreção de um fármaco pelo rim irá depender da depuração intrínseca do fármaco pelos transportadores envolvidos na secreção ativa conforme alterado pela ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, pelo grau de saturação desses transportadores e pela taxa de liberação do fármaco no local da secreção. Além disso, os processos envolvidos na reabsorção do fármaco a partir do líquido tubular devem ser considerados. As influências das alterações em ligação protéica, fluxo sanguíneo e a quantidade de néfrons funcionais são análogos aos exemplos dados anteriormente para a eliminação hepática.

Distribuição

Volume de distribuição. O volume é o segundo parâmetro fundamental útil ao considerar os processos de distribuição dos fármacos. O volume de distribuição (V) relaciona a quantidade de fármaco no corpo com a concentração de fármaco (C) no sangue ou plasma, dependendo do líquido dosado. Esse volume não se refere necessariamente a um volume fisiológico identificável, porém meramente ao volume líquido que seria necessário para conter todo o fármaco no corpo na mesma concentração que no sangue ou plasma:

$$V = \text{quantidade de fármaco no corpo} / C \quad (1.9)$$

O volume de distribuição de um fármaco, portanto, reflete a extensão em que ele está presente nos tecidos extravasculares. O volume plasmático típico de um homem de 70 kg é de 3 l, o volume sanguíneo é de cerca de 5,5 l, o volume de líquido extracelular fora do plasma é de 12 l e o volume de água corporal total é de aproximadamente 42 l. No entanto, muitos fármacos apresentam volumes de distribuição muito acima desses valores. Por exemplo, se houver 500 µg de digoxina no corpo de uma pessoa de 70 kg, seria observada uma concentração plasmática de aproximadamente 0,75 ng/mL. Ao dividir a quantidade de fármaco no corpo pela concentração plasmática, se obtém um volume de distribuição para a digoxina de cerca de 650 l, ou um valor quase 10 vezes maior do que o volume corporal total de um homem de 70 kg. Na verdade, a digoxina se distribui preferencialmente para o tecido muscular e adiposo, e para seus receptores específicos, deixando uma quantidade muito pequena de fármaco no plasma. Para os fármacos extensamente ligados às proteínas plasmáticas, mas que não se ligam aos componentes teciduais, o volume de distribuição irá se aproximar do volume plasmático. Em contrapartida, certos fármacos têm grandes volumes de distribuição, embora a maior parte do fármaco na circulação esteja ligada à albumina, porque esses fármacos também são sequestrados em outros locais.

O volume de distribuição pode variar amplamente, dependendo dos graus relativos de ligação às proteínas plasmáticas e teciduais, do coeficiente de partição lipídica do fármaco etc. Como se poderia esperar, o volume de distribuição de determinado fármaco pode ser diferente em função da idade, do sexo, da compleição física do paciente e da presença de doença.

Diversos termos de volume são comumente utilizados para descrever a distribuição do fármaco, tendo sido derivados de várias maneiras. O volume de distribuição definido na Equação (1.9) considera o corpo como um único compartimento homogêneo. Neste *modelo de compartimento único*, toda a administração de fármacos ocorre diretamente no compartimento central e sua distribuição é instantânea através do volume (V). A depuração do fármaco desse compartimento ocorre de modo de primeira ordem, como definido na Equação (1.3); quer dizer, a quantidade de fármaco eliminada por unidade de tempo depende da quantidade (concentração) do fármaco no compartimento corporal. A Fig. 1.4A e a Equação (1.10) descrevem a redução da concentração plasmática com o tempo para um fármaco introduzido nesse compartimento.

$$C = (\text{dose}/V) \cdot \exp(-kt) \quad (1.10)$$

onde k é a taxa constante de eliminação refletindo a fração do fármaco removida do compartimento por unidade de tempo. Essa taxa constante é inversamente proporcional à meia-vida do fármaco ($k = 0,693/t_{1/2}$).

O modelo ideal de compartimento único discutido anteriormente não descreve toda a evolução temporal da concentração plasmática. Ou seja, certos reservatórios teciduais podem ser diferenciados do compartimento central e a concentração de fármaco parece diminuir de um modo que pode ser descrito por múltiplos termos exponenciais (ver Fig. 1.4B). Todavia, o modelo de compartimento único é suficiente para ser aplicado à maioria de situações clínicas para a maior parte dos fármacos.

Taxa de distribuição dos fármacos. A queda multiexponencial observada para um fármaco eliminado do corpo pela cinética de primeira ordem resulta das diferenças nas taxas de estabilização do fármaco nos tecidos. A taxa de estabilização depende do índice de perfusão da razão de perfusão do tecido com relação à distribuição do fármaco no tecido. Em muitos casos, grupos de tecidos com razões semelhantes de perfusão/distribuição se estabilizam todos fundamentalmente na mesma taxa, de modo que só se observa uma fase de distribuição aparente (queda rápida inicial da concentração, como na Fig. 1.4B). É como se o fármaco iniciasse em um volume "central", consistindo em reservatórios plasmáticos e teciduais nos quais o fármaco se estabiliza rapidamente e se distribui em um volume "final", ponto em que as concentrações plasmáticas diminuem de um modo linear em log com uma taxa constante de k (ver Fig. 1.4B).

Se o padrão ou a razão do fluxo sanguíneo para vários tecidos se alterar em uma pessoa ou for diferente entre as pessoas, as taxas de distribuição tecidual do fármaco também irão se alterar. No entanto, as alterações no fluxo sanguíneo também podem fazer com que alguns tecidos originalmente do volume "central" se estabilizem suficientemente mais lentamente de

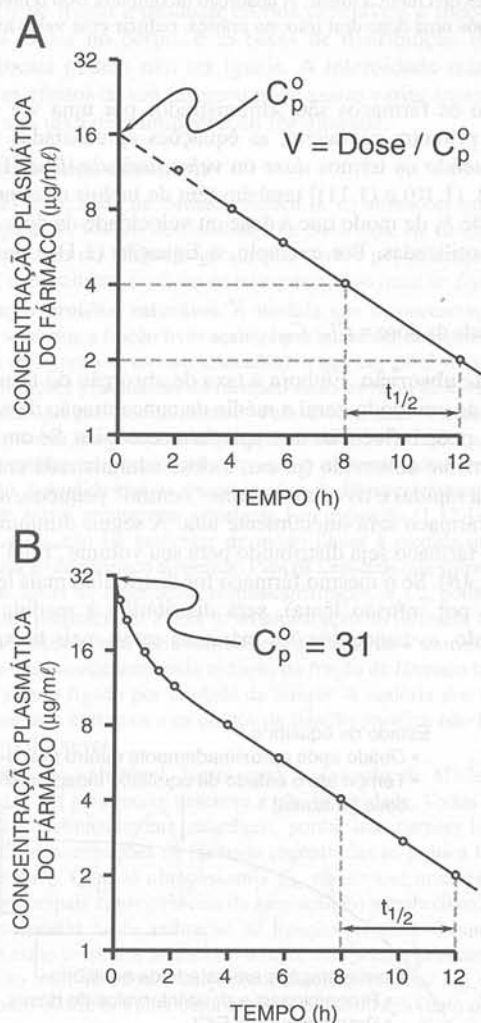


Fig. 1.4 Curvas de concentração plasmática/tempo após a administração intravenosa de um fármaco (500 mg) em um homem de 70 kg.

- A. Neste exemplo, as concentrações do fármaco são dosadas no plasma 2 h após a administração da dose. O gráfico em semilogaritmo da concentração plasmática *versus* tempo parece indicar que o fármaco é eliminado de um único compartimento por um processo de primeira ordem [Equação (1.10)], com uma meia-vida de 4 h ($k = 0,693/t_{1/2} = 0,173 \text{ h}^{-1}$). O volume de distribuição (V) pode ser determinado pelo valor de C_p obtido por extrapolação para $t = 0$ ($C_p^0 = 16 \text{ µg/ml}$). O volume de distribuição [Equação (1.9)] para o modelo de um compartimento é de 31,3 l ou 0,45 l/kg ($V = \text{dose}/C_p^0$). A depuração desse fármaco é de 90 ml/min; para o modelo de um compartimento, $CL = kV$. B. A amostra antes de 2 h indica que, na verdade, o fármaco segue uma cinética multiexponencial. A meia-vida de distribuição terminal é de 4 h, a depuração é de 84 ml/min [Equação (1.5)], $V_{\text{área}}$ é de 29 l [Equação (1.11)], e V_{ss} é de 26,8 l. O volume de distribuição inicial ou "central" do fármaco ($V_1 = \text{dose}/C_p^0$) é de 16,1 l. O exemplo escolhido indica que a cinética multicompartmental pode passar despercebida quando a amostra precoce é negligenciada. Nesse caso em particular, há um erro de apenas 10% na estimativa de depuração quando as características multicompartmentais são ignoradas. A cinética multicompartmental de muitos fármacos pode ser observada durante períodos significativos de tempo e a falha em considerar a fase de distribuição pode levar a erros importantes das estimativas de depuração e da previsão da posologia apropriada. Do mesmo modo, a diferença entre o volume de distribuição "central" e outros termos que refletem uma distribuição mais ampla é importante para a decisão da estratégia da dose de ataque.

modo que só aparecem no volume "final". Isso significa que os volumes centrais parecerão variar nos estados patológicos que provocam alteração do fluxo sanguíneo regional. Após uma dose intravenosa em aplicação rápida, as concentrações plasmáticas do fármaco podem ser mais altas nos indivíduos com má perfusão (p. ex., choque) que seriam caso a perfusão fosse melhor. Essas altas concentrações sistêmicas podem, por sua vez, levar a maiores concentrações (e maior efeito) em tecidos como o cérebro e o coração, cuja perfusão geralmente alta não foi reduzida pela alteração hemodinâmica. Desse modo, o efeito de um fármaco em diversos locais de ação pode ser variável, dependendo da perfusão desses locais.

Termos de volume de multicompartmentos. Dois termos diferentes foram utilizados para descrever o volume de distribuição de fármacos que sofrem redução multiexponencial. O primeiro, denominado $V_{\text{área}}$, é calculado como a razão de depuração com relação à taxa de diminuição da concentração durante a fase (final) de eliminação da concentração logarítmica *versus* a curva temporal:

$$V_{\text{área}} = \frac{CL}{k} = \frac{\text{dose}}{k \cdot AUC} \quad (1.11)$$

A avaliação por esse parâmetro é direta e o termo do volume pode ser determinado após a administração de uma única dose de fármaco por via intravenosa ou oral (na qual a dose deve ser corrigida quanto à biodisponibilidade). No entanto, outro volume de distribuição de multicompartmento pode ser mais útil, especialmente quando os efeitos do estado patológico na farmacocinética devem ser determinados. O volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) representa o volume no qual um fármaco pareceria estar distribuído durante o estado de equilíbrio se o fármaco existisse em todo o volume na mesma concentração que a encontrada no líquido dosado (plasma ou sangue). Após uma dose intravenosa, a avaliação de V_{ss} é mais complicada que a Equação (1.11), mas é factível (Benet e Galeazzi, 1979). É mais difícil estimar V_{ss} após uma dose oral. Embora a $V_{\text{área}}$ seja um parâmetro conveniente e facilmente calculado, varia quando a taxa constante de eliminação do fármaco se altera, mesmo quando não houve alterações no espaço de distribuição. Isso ocorre porque a taxa de redução da concentração terminal do fármaco no sangue ou plasma depende não apenas da depuração, mas também das taxas de distribuição do fármaco entre os volumes "central" e "final". A V_{ss} não sofre tal desvantagem. Ao utilizar a farmacocinética para tomar decisões sobre a posologia, as diferenças entre $V_{\text{área}}$ e V_{ss} geralmente não são importantes. Apesar disso, ambas estão descritas no quadro de dados farmacocinéticos no Apêndice II, dependendo da disponibilidade na literatura publicada.

Meia-vida

A meia-vida ($t_{1/2}$) é o tempo necessário para as concentrações plasmáticas ou a quantidade de fármaco no corpo serem reduzidas em 50%. No caso mais simples, o modelo de compartimento único (Fig. 1.4A), a meia-vida pode ser rapidamente determinada e utilizada para tomar decisões sobre a posologia. No entanto, como indicado na Fig. 1.4B, as concentrações plasmáticas do fármaco muitas vezes seguem um padrão de declínio multiexponencial; pode-se então calcular dois ou mais termos de meia-vida.

Antigamente, a meia-vida que costumava ser registrada correspondia à fase de eliminação de log linear terminal. No entanto, à medida que se alcançou maior sensibilidade nas análises, as menores concentrações dosadas pareceram representar meias-vidas terminais cada vez mais longas. Por exemplo, é observada uma meia-vida terminal de 53 h para a gentamicina (*versus* um valor de 2-3 h com maior relevância clínica apresentado no Apêndice II) e o ciclo biliar é provavelmente responsável pelo valor terminal de 120 h da indometacina (comparado com a meia-vida de 2,4 h listada no Apêndice II). A relevância dessa meia-vida em particular pode ser definida em termos da fração de depuração e do volume de distribuição relacionados com cada meia-vida, e se as concentrações plasmáticas ou quantidades de fármaco no corpo estão mais bem relacionadas com as medidas de resposta. Os valores únicos de meia-vida dados para cada fármaco no Apêndice II foram escolhidos por representarem a meia-vida de maior relevância clínica.

Estudos iniciais das propriedades farmacocinéticas dos fármacos nas doenças foram comprometidos por confiar na meia-vida

como a única medida das alterações da distribuição de fármacos. Observa-se atualmente que a meia-vida é um parâmetro derivado que se altera em função tanto da depuração como do volume de distribuição. Uma relação aproximada útil entre a meia-vida com relevância clínica, a depuração e o volume de distribuição em estado de equilíbrio é dada por:

$$t_{1/2} \approx 0,693 \cdot V_{ss}/CL \quad (1.12)$$

A depuração é a medida da capacidade corporal de eliminar um fármaco; portanto, à medida que a depuração diminui, devido a um processo patológico, por exemplo, seria esperado que a meia-vida aumentasse. No entanto, essa relação recíproca só é válida quando a doença não altera o volume de distribuição. Por exemplo, a meia-vida do diazepam aumenta com a idade; no entanto, não é a sua depuração que se altera em função da idade, mas o volume de distribuição (Klotz *et al.*, 1975). De modo semelhante, as alterações na ligação protéica do fármaco podem alterar sua depuração, assim como seu volume de distribuição, levando a alterações imprevisíveis da meia-vida em função da doença. A meia-vida da tolbutamida, por exemplo, diminui nos pacientes com hepatite viral aguda, exatamente o oposto do que se poderia esperar. A doença altera a ligação protéica do fármaco tanto no plasma como nos tecidos, não provocando alterações no volume de distribuição, porém aumentando a depuração, porque há maiores quantidades presentes de fármaco livre (Williams *et al.*, 1977).

Embora possa ser um mau indicador da eliminação de fármacos, a meia-vida fornece uma boa indicação do tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio após o início ou a alteração de um esquema posológico (i. e., quatro meias-vidas para obter aproximadamente 94% de um novo estado de equilíbrio), o tempo de remoção de um fármaco do corpo e meios de avaliar o intervalo adequado entre as doses (*ver adiante*).

Estado de equilíbrio. A Equação (1.1) indica que um estado de equilíbrio da concentração acaba sendo alcançado quando um fármaco é administrado em uma taxa constante. Nesse ponto, a eliminação do fármaco (o produto da depuração e da concentração; Equação [1.3]) será igual à sua taxa de disponibilidade. Este conceito também se estende às doses intermitentes (p. ex., 250 mg de fármaco a cada 8 h). Durante cada intervalo de dose a concentração de fármaco aumenta e diminui. Em estado de equilíbrio, todo o ciclo se repete de modo idêntico em cada intervalo. A Equação (1.1) também é aplicável para as doses intermitentes, mas agora descreve a concentração média de fármaco (C_{ss}) durante um intervalo de doses. A posologia em estado de equilíbrio está ilustrada na Fig. 1.5.

Extensão e taxa de biodisponibilidade

Biodisponibilidade. É importante diferenciar entre a taxa e a extensão da absorção do fármaco e a quantidade de fármaco que finalmente alcança a circulação sistêmica, como discutido anteriormente. A quantidade de fármaco que alcança a circulação sistêmica depende não apenas da dose administrada, mas também da fração da dose, F , que é absorvida e escapa de qualquer eliminação de primeira passagem. Esta fração muitas vezes é denominada *biodisponibilidade*. As razões para a absorção incompleta já foram discutidas. Da mesma forma, como observado anteriormente, se o fármaco for metabolizado no epitélio intestinal ou no fígado, ou excretado na bile, parte do fármaco ativo absorvido do trato digestivo será eliminada antes de poder alcançar a circulação geral e ser distribuída para seus locais de ação.

Conhecendo-se a taxa de extração (E_H) de um fármaco através do fígado [*ver* Equação (1.8)], é possível prever a disponibilidade oral máxima ($F_{máx}$), admitindo-se que a eliminação hepática ocorra após os processos de primeira ordem:

$$F_{máx} = 1 - E_H = 1 - (CL_{hepática}/Q_{hepática}) \quad (1.13)$$

Assim, se a depuração hepática do fármaco for grande com relação ao fluxo sanguíneo hepático, a extensão da disponibilidade será pequena quando o fármaco for administrado por via oral (p. ex., lidocaína). Essa redução da disponibilidade existe em função do local fisiológico no qual ocorre a absorção, com nenhuma modificação de dose melhorando a disponibilidade em condições de cinética linear. A absorção incompleta e/ou o metabolismo intestinal após uma dose oral irão, na prática, reduzir esse valor máximo de F previsto.

Quando os fármacos são administrados por uma via sujeita a perda por primeira passagem, as equações apresentadas anteriormente contendo os termos *dose* ou *velocidade da dose* [Equações (1.1), (1.5), (1.10) e (1.11)] também têm de incluir o termo biodisponibilidade F , de modo que a dose ou velocidade da dose disponível sejam utilizadas. Por exemplo, a Equação (1.1) é modificada para:

$$F \cdot \text{velocidade da dose} = CL \cdot C_{ss} \quad (1.14)$$

Taxa de absorção. Embora a taxa de absorção do fármaco não influencie de um modo geral a média da concentração de equilíbrio no plasma, pode influenciar a terapia farmacológica. Se um fármaco for rapidamente absorvido (p. ex., a dose administrada em infusão intravenosa rápida) e tiver um volume "central" pequeno, a concentração de fármaco será inicialmente alta. A seguir diminuirá à medida que o fármaco seja distribuído para seu volume "final" (maior) (*ver* Fig. 1.4B). Se o mesmo fármaco for distribuído mais lentamente (p. ex., por infusão lenta), será distribuído à medida que for administrado, as concentrações máximas serão mais baixas e irão

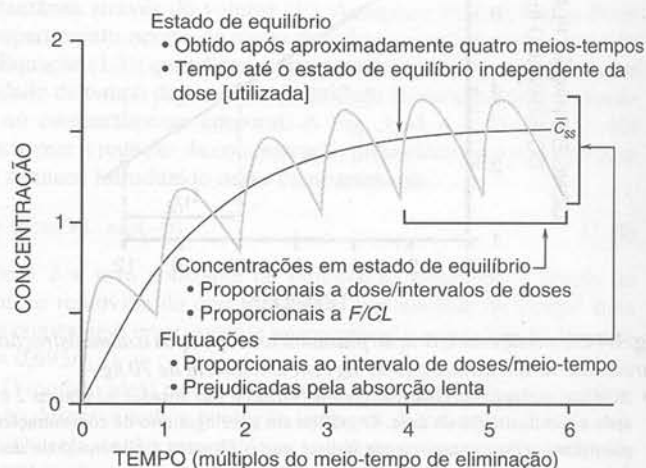


Fig. 1.5 Relações farmacocinéticas fundamentais para a administração repetida de fármacos.

- A linha cinza é o padrão de acúmulo de fármaco durante a administração repetida de um fármaco em intervalos iguais ao seu meio-tempo de eliminação, quando a absorção é 10 vezes mais rápida que a eliminação. À medida que a taxa de absorção aumenta, a concentração máxima se aproxima de 2 e a mínima se aproxima de 1 durante o estado de equilíbrio. A linha contínua representa o padrão durante a administração de uma dose equivalente por infusão intravenosa contínua. As curvas se baseiam no modelo de um compartimento.

Concentração média (\bar{C}_{ss}) quando o estado de equilíbrio é alcançado durante a administração intermitente de fármacos:

$$\bar{C}_{ss} = \frac{F \cdot \text{dose}}{CL \cdot T}$$

onde F = biodisponibilidade fracionária da dose e T = intervalo entre as doses (tempo). Pela substituição da taxa de infusão por $F \cdot \text{dose}/T$, a fórmula é equivalente à Equação (1.1) e fornece a concentração mantida em estado de equilíbrio durante a infusão intravenosa contínua.

ocorrer mais tarde. As apresentações de liberação controlada são projetadas para fornecer uma taxa de absorção lenta e mantida, de modo a produzir um perfil menor de flutuação concentração plasmática-tempo durante os intervalos entre as doses, comparadas com as apresentações de liberação mais imediata. Determinado fármaco pode agir de modo a produzir efeitos desejáveis e indesejáveis em diversos locais no corpo, e as taxas de distribuição de fármacos nesses locais podem não ser iguais. A intensidade relativa desses diferentes efeitos de um fármaco pode assim variar transitoriamente quando sua taxa de administração for alterada.

Farmacocinética não-linear

A não-linearidade na farmacocinética (i. e., alterações em parâmetros como depuração, volume de distribuição e meia-vida, em função da dose ou da concentração do fármaco) geralmente ocorre por saturação da ligação protéica, metabolismo hepático ou transporte ativo renal do fármaco.

Ligação protéica saturável. À medida que a concentração molar do fármaco aumenta, a fração livre acabará por aumentar também (já que todos os locais de ligação se tornam saturados), o que em geral só ocorre quando as concentrações plasmáticas do fármaco estão na faixa de dezenas a milhares de microgramas por milímetro. Para um fármaco metabolizado pelo fígado com uma baixa taxa de depuração intrínseca/extração, a saturação da ligação protéica no plasma irá provocar o aumento tanto de V como da depuração, à medida que as concentrações do fármaco aumentam; a meia-vida pode assim permanecer constante [ver Equação (1.12)]. Para um tal fármaco a C_{ss} não irá aumentar de modo linear à medida que a taxa de administração do fármaco aumentar. Para os fármacos que sofrem depuração com altas taxas de depuração intrínseca/extração, a C_{ss} pode permanecer linearmente proporcional à taxa de administração do fármaco. Nesse caso, a depuração hepática não seria alterada e o aumento de V aumentaria o meio-tempo de desaparecimento pela redução da fração de fármaco total no corpo liberada para o fígado por unidade de tempo. A maioria dos fármacos cai entre esses dois extremos e os efeitos da ligação protéica não-linear podem ser difíceis de prever.

Eliminação saturável. Neste caso, a equação de Michaelis-Menten [Equação (1-2)] geralmente descreve a não-linearidade. Todos os processos ativos são indubitavelmente saturáveis, porém irão parecer lineares se os valores das concentrações de fármaco encontradas na prática forem muitos inferiores à K_m . Quando ultrapassam a K_m , observa-se uma cinética não-linear. As principais consequências da saturação do metabolismo ou do transporte são opostas às da saturação da ligação protéica. Quando ambas as situações estão presentes ao mesmo tempo, elas podem praticamente cancelar o efeito uma da outra e surpreendentemente resultar em uma cinética linear, como ocorre em uma certa faixa de concentração com o ácido salicílico.

O metabolismo saturável torna o metabolismo oral de primeira passagem menos esperado (elevação de F), e há maior aumento fracionado em C_{ss} que o aumento fracionado correspondente na taxa de administração do fármaco. Este último pode ser observado com mais facilidade ao substituir a Equação (1.2) pela Equação (1.1) e resolvendo para a concentração de equilíbrio:

$$C_{ss} = \frac{\text{velocidade da dose} \cdot K_m}{v_m - \text{velocidade da dose}} \quad (1.15)$$

À medida que a velocidade da dose se aproxima da taxa de eliminação máxima (v_m), o denominador da Equação (1.15) se aproxima de zero e a C_{ss} aumenta de modo desproporcional. Como a saturação do metabolismo não deve ter efeito no volume de distribuição, a depuração e a taxa relativa de eliminação do fármaco diminuem à medida que a saturação aumenta; portanto, o log da curva de níveis plasmáticos-tempo é côncavo e decrescente até o metabolismo se tornar suficientemente dessaturado e tiver ocorrido eliminação de primeira ordem. Deste modo, o conceito de uma meia-vida constante não é aplicável ao metabolismo não-linear ocorrendo nas faixas habituais de concentração clínica. Consequentemente, alterar a velocidade da dose com um metabolismo não-linear é difícil e imprevisível, já que o estado de equilíbrio resultante é alcançado mais lentamente e, o mais importante, o efeito é desproporcional à alteração da velocidade da dose.

A fenitoina oferece o exemplo de um fármaco para o qual o metabolismo se torna saturado na faixa de concentração terapêutica (ver Apêndice II). A

K_m (5-10 mg/l) é tipicamente próxima da extremidade mais baixa da faixa terapêutica (10-20 mg/l). Para algumas pessoas, especialmente crianças, a K_m pode ser até de 1 mg/l. Se, para esta pessoa, a concentração-alvo for de 15 mg/l, e esta for obtida com uma velocidade da dose de 300 mg/dia, então, pela Equação (1.15), a v_m será de 320 mg/dia. Para tal paciente, uma dose 10% aquém da ótima (i. e., 270 mg/dia) produziria uma C_{ss} de 5 mg/l, bem abaixo do valor desejado. Contrariamente, uma dose 10% acima da ótima (330 mg/dia) excederia a capacidade metabólica (em 10 mg/dia) e causaria um longo e lento, porém infinito, aumento da concentração até haver toxicidade. A dose não pode ser controlada de modo tão preciso (menos de 10% de erro). Portanto, nos pacientes para os quais a concentração-alvo de fenitoina é mais de 10 vezes maior do que a K_m , a alternância de tratamento ineficaz e toxicidade é quase inevitável. Para um fármaco como a fenitoina, com baixo índice terapêutico e exibindo metabolismo não-linear, a monitoração farmacológica terapêutica (ver adiante) é extremamente importante.

Estratégia e otimização dos esquemas posológicos

Após a administração de uma dose de fármaco, seus efeitos geralmente mostram um padrão temporal característico (Fig. 1.6). O início do efeito é precedido por um período de atraso, após o qual a amplitude do efeito cresce até o máximo e a seguir declina; se não for administrada outra dose, o efeito acabará por desaparecer. Tal evolução temporal reflete alterações na concentração do fármaco determinadas pela farmacocinética de sua absorção, sua distribuição e sua eliminação. Consequentemente, a intensidade do efeito de um fármaco está relacionada com sua concentração acima de uma con-

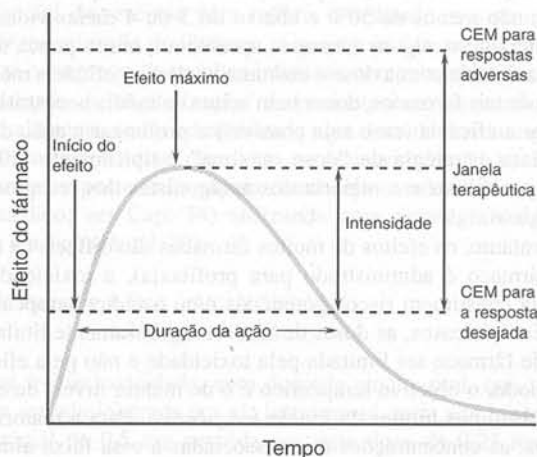


Fig. 1.6 Características temporais dos efeitos dos fármacos e relação com a janela terapêutica

- Há um período de lapso antes que a concentração de fármaco ultrapasse a concentração eficaz mínima (CEM) para o efeito desejado. Após o início da resposta, a intensidade do efeito aumenta à medida que o fármaco continua a ser absorvido e distribuído. Isso alcança um máximo, a partir do qual a eliminação do fármaco leva a uma diminuição da intensidade do efeito que desaparece quando a concentração do fármaco cai abaixo da CEM. Consequentemente, a duração da ação de um fármaco é determinada pelo período de tempo durante o qual as concentrações permanecem acima da CEM. Existe uma CEM semelhante para cada resposta adversa e, se a concentração de fármaco ultrapassá-la, haverá toxicidade. Desse modo, o efeito terapêutico deve ser o de obter e manter concentrações dentro da janela terapêutica para a resposta desejada, com um mínimo de toxicidade. A resposta ao fármaco abaixo da CEM para o efeito desejado será subterapêutica e, enquanto acima da CEM, para os efeitos adversos, a probabilidade de toxicidade irá aumentar. O aumento ou a diminuição da dose de fármaco alteram a curva de resposta para cima ou para baixo da escala de intensidade, sendo utilizados para modular o efeito do fármaco. O aumento da dose também prolonga a duração da ação do fármaco, mas com o risco de aumentar a probabilidade de efeitos adversos. Consequentemente, a menos que o fármaco não seja tóxico (p. ex., penicilinas), o aumento da dose não é uma boa estratégia para aumentar a duração da ação de um fármaco. Em vez disso, deve ser administrada outra dose de fármaco para manter as concentrações nos limites da janela terapêutica.

centração mínima eficaz, enquanto a duração desse efeito é um reflexo da extensão de tempo no qual o nível de fármaco está acima desse valor. Em geral, tais considerações se aplicam tanto aos efeitos desejados como aos indesejados (adversos) dos fármacos e, como resultado, existe uma *janela terapêutica* refletindo a faixa de concentração eficaz sem toxicidade inaceitável. Considerações semelhantes se aplicam após várias doses associadas ao tratamento prolongado; portanto, elas determinam a quantidade e a frequência de administração dos fármacos para se obter o efeito terapêutico ótimo. Em geral, o limite inferior da faixa terapêutica parece ser aproximadamente igual à concentração do fármaco que produz cerca de metade do maior efeito terapêutico possível, e o limite superior da faixa terapêutica é tal que apenas 5%-10% dos pacientes apresentarão efeitos tóxicos. Para alguns fármacos, isso pode significar que o limite superior da faixa é de apenas duas vezes o limite inferior. Evidentemente, esses valores podem ser muito variáveis e alguns pacientes podem se beneficiar muito de concentrações do fármaco que ultrapassam a faixa terapêutica, enquanto outros podem sofrer toxicidade importante com valores muito mais baixos.

Para um número limitado de fármacos, alguns de seus efeitos são facilmente mensuráveis (p. ex., pressão arterial, glicemia), o que pode ser utilizado para otimizar a dose mediante uma abordagem do tipo tentativa e erro. Mesmo neste caso ideal, surgem algumas questões quantitativas, como com que frequência e quanto alterar a dose, o que em geral pode ser determinado de acordo com regras simples baseadas nos princípios discutidos (p. ex., alterar a dose em não menos de 50% e abaixo de 3 ou 4 meias-vidas). De modo alternativo, alguns fármacos apresentam muito pouca toxicidade relacionada com a dose e costuma-se desejar eficácia máxima. No caso de tais fármacos, doses bem acima da média necessária irão assegurar a eficácia (caso seja possível) e prolongar a ação do fármaco. Essa estratégia de "dose máxima" é tipicamente utilizada para as penicilinas e a maioria dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.

No entanto, os efeitos de muitos fármacos são difíceis de medir (ou o fármaco é administrado para profilaxia), a toxicidade e a ineficácia constituem riscos potenciais e/ou o índice terapêutico é baixo. Em tais casos, as doses devem ser rigorosamente tituladas e a dose de fármaco ser limitada pela toxicidade e não pela eficácia. Desse modo, o objetivo terapêutico é o de manter níveis de estado de equilíbrio nos limites da *janela terapêutica*. Para a maioria dos fármacos, as concentrações reais associadas a essa faixa almejada não são, e não precisam ser, conhecidas. Basta compreender que a eficácia e a toxicidade geralmente dependem da concentração e como as doses e a frequência de administração do fármaco alteram seus níveis. No entanto, para um pequeno número de fármacos, para os quais há uma pequena diferença (2 ou 3 vezes) entre as concentrações eficazes e tóxicas (p. ex., digoxina, teofilina, lidocafina, aminoglicosídeos, ciclossporina e anticonvulsivantes), foi definida uma faixa de concentração plasmática associada a uma terapêutica eficaz. Nesse caso, a estratégia de determinar um nível-alvo é sensata, na qual é escolhida uma concentração de estado de equilíbrio desejada (alvo) do fármaco (geralmente no plasma) associada a eficácia e efeitos tóxicos desprezíveis, sendo computada uma dose que se espera que alcance esses valores. As concentrações de fármacos são medidas subsequentemente e a posologia é ajustada quando necessário para se aproximar o máximo possível do alvo (*ver também* Cap. 3).

Dose de manutenção. Na maioria das situações clínicas, os fármacos são administrados em uma série de doses repetidas ou em infusão contínua para manter o estado de equilíbrio da concentração de fármaco associada à janela terapêutica. Desse modo, o cálculo da dose de manutenção adequada é um objetivo primário. Para manter o estado de equilíbrio escolhido, ou concentração-alvo, a taxa de administração do

fármaco é ajustada de modo que a taxa de entrada seja igual à taxa de perda, relação já definida nas Equações (1.1) e (1.14), sendo expressa aqui em termos da concentração-alvo desejada:

$$\text{Velocidade da dose} = C_p \text{ alvo} \cdot CL/F \quad (1.16)$$

Se o médico escolher a concentração desejada de fármaco no plasma e conhecer a depuração e a biodisponibilidade desse fármaco em determinado paciente, é possível calcular a dose e o intervalo de doses apropriados.

Exemplo. A digoxina oral deve ser utilizada como dose de manutenção para "digitalizar" gradativamente um paciente de 69 kg com insuficiência cardíaca congestiva. Uma concentração plasmática em estado de equilíbrio de 1,5 ng/mL é escolhida como alvo adequado. Com base no fato que a depuração de creatinina do paciente (CL_{CR}) é de 100 mL/min, a depuração da digoxina pode ser estimada a partir dos dados [encontrados] no Apêndice II.

$$\begin{aligned} CL &= 0,88 CL_{CR} + 0,33 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 0,88 \times 100/69 + 0,33 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 1,6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 110 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} = 6,6 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \end{aligned}$$

A Equação (1.16) é utilizada então para calcular a velocidade da dose apropriada, sabendo que a biodisponibilidade oral da digoxina é de 70% ($F = 0,7$).

$$\begin{aligned} \text{Velocidade da dose} &= C_p \text{ alvo} \cdot CL/F \\ &= 1,5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \times 1,6/0,7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 3,43 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 236 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \text{ para um paciente de 69 kg} \\ &= 236 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h} \\ &= 340 \text{ } \mu\text{g} = 0,34 \text{ mg/24 h} \end{aligned}$$

Na prática, a velocidade da dose seria arredondada para a dose mais próxima, quer 0,375 mg/24 h, que resultaria em uma concentração plasmática de equilíbrio de 1,65 ng/mL ($1,5 \times 375/340$), ou 0,25 mg/24 h, que forneceria um valor de 1,10 ng/mL ($1,5 \times 250/340$).

Intervalo entre as doses para doses intermitentes. Em geral, não são desejadas acentuadas flutuações nas concentrações entre as doses. Se a absorção e a distribuição fossem instantâneas, a flutuação das concentrações de fármaco entre as doses seria regida inteiramente pela meia-vida de eliminação do fármaco. Se o intervalo entre as doses (T) escolhido fosse igual à meia-vida, então a flutuação total seria de duas vezes, o que costuma ser uma variação tolerável.

Considerações farmacodinâmicas modificam esse fato. Se um fármaco for relativamente atóxico, de modo que a concentração muitas vezes maior do que a necessária para a terapia possa ser facilmente tolerada, pode-se utilizar a estratégia de dose máxima e o intervalo entre as doses pode ser muito maior do que a meia-vida de eliminação (por conveniência). A meia-vida da amoxicilina é de aproximadamente 2 h, mas frequentemente são administradas doses maiores a cada 8 ou 12 h.

No caso de alguns fármacos com uma faixa terapêutica estreita, pode ser importante estimar as concentrações máxima e mínima que irão ocorrer em determinado intervalo entre as doses. A concentração mínima em estado de equilíbrio $C_{ss, \min}$ pode ser razoavelmente determinada usando-se a Equação (1.17):

$$C_{ss, \min} = \frac{F \cdot \text{dose}/V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \cdot \exp(-kT) \quad (1.17)$$

onde k é igual a 0,693 dividido pela meia-vida plasmática de relevância clínica e T é o intervalo entre as doses. O termo $\exp(-kT)$ é, na verdade, a fração da última dose (corrigida pela biodisponibilidade) que permanece no corpo ao final de um intervalo entre as doses.

Para os fármacos que apresentam cinética multiexponencial e que são administrados por via oral, a estimativa da concentração máxima em estado de equilíbrio $C_{ss, \max}$ envolve um conjunto complicado de constantes exponenciais de distribuição e absorção. Se esses termos forem ignorados para várias doses orais, pode-se facilmente prever uma concentração máxima em estado de equilíbrio omitindo o termo $\exp(-kT)$ do numerador da Equação

(1.17) [ver Equação (1.18), adiante]. Devido à aproximação, a concentração máxima prevista pela Equação (1.18) será maior do que a observada de fato.

Exemplo. No paciente com insuficiência cardíaca congestiva discutido anteriormente, foi calculada uma dose de manutenção oral de 0,375 mg/24 h de digoxina para se obter uma concentração plasmática média de 1,65 ng/mL durante o intervalo entre as doses. A digoxina tem um baixo índice terapêutico e níveis plasmáticos entre 0,8 e 2,0 ng/mL estão geralmente associados a eficácia e toxicidade mínima. Portanto, é importante conhecer quais as concentrações máxima e mínima que seriam previstas com o esquema anterior, o que requer primeiro a estimativa do volume de distribuição da digoxina com base nos dados encontrados no Apêndice II.

$$\begin{aligned} V_{ss} &= 3,12 CL_{CR} + 3,84 \ell \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 3,12 \times (100/69) + 3,84 \ell \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 8,4 \ell \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 580 \ell \text{ para um paciente de } 69 \text{ kg} \end{aligned}$$

A associação desse valor com o da depuração da digoxina fornece uma estimativa da meia-vida de eliminação da digoxina no paciente [Equações (1-1) a (1-12)].

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= 0,693 V_{ss}/CL \\ &= \frac{0,693 \times 580 \ell}{6,6 \ell \cdot \text{h}^{-1}} \\ &= 61 \text{ h} \end{aligned}$$

Consequentemente, a taxa fracionada da constante de eliminação é igual a 0,01136 h⁻¹ (0,693/61 h). As concentrações plasmáticas máxima e mínima da digoxina podem então ser previstas pelo intervalo entre as doses. Se este intervalo fosse de 2 dias:

$$\begin{aligned} C_{ss, \max} &= \frac{F \cdot \text{dose} / V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \\ &= \frac{0,7 \times 0,375 \times 2 \text{ mg} / 580 \ell}{0,42} \\ &= 2,15 \text{ ng/mL} \end{aligned} \quad (1.18)$$

$$\begin{aligned} C_{ss, \min} &= C_{ss, \max} \cdot \exp(-kT) \\ &= (2,15 \text{ ng/mL})(0,58) \\ &= 1,25 \text{ ng/mL} \end{aligned} \quad (1.19)$$

Consequentemente, as concentrações plasmáticas irão sofrer flutuações de cerca de 2 vezes, compatíveis com a semelhança do intervalo entre as doses e a meia-vida da digoxina. Inclusive, a concentração máxima estará acima do valor da faixa terapêutica, expondo o paciente a possíveis efeitos adversos e, ao final do intervalo entre as doses, a concentração estará acima, mas próxima, do limite inferior. Utilizando a mesma velocidade da dose mas diminuindo a frequência das doses, se obterá um perfil mais nítido da concentração plasmática *versus* o tempo, mantendo um valor médio de estado de equilíbrio de 1,65 ng/mL. Por exemplo, com uma dose de 0,375 mg a cada 24 h, as concentrações máxima e mínima previstas seriam de 1,90 e 1,44 ng/mL, respectivamente, que são a parte superior da janela terapêutica. Em contrapartida, a administração de uma dose mais conservadora de 0,25 a cada 24 h produziria valores máximos e mínimos de 1,26 e 0,96 ng/mL, respectivamente, que estariam associados a um valor de estado de equilíbrio de 1,10 ng/mL. Evidentemente o médico deve ponderar o problema da obediência a esquemas com doses frequentes contra o problema dos períodos em que o paciente pode estar sujeito a concentrações demasiado altas ou baixas do fármaco.

Dose de ataque. A “dose de ataque” é uma ou uma série de doses que podem ser administradas no início do tratamento com o objetivo de alcançar rapidamente a concentração-alvo. A amplitude apropriada da dose de ataque é:

$$\text{Dose de ataque} = C_p \text{ alvo} \cdot V_{ss}/F \quad (1.20)$$

Uma dose de ataque pode ser desejável se o tempo necessário para obter o estado de equilíbrio pela administração de um fármaco em uma taxa constante (quatro meias-vidas de eliminação) é longo com relação às demandas temporais da afecção tratada. Por exemplo, a meia-vida da lidocaína é geralmente de 1-2 horas. As arritmias após infarto do miocárdio podem evidentemente ser fatais, não se podendo esperar 4-8 horas para obter uma concentração terapêutica de lidocaína pela infusão do fármaco na taxa necessária para obter essa concentração. Por conseguinte, o uso de uma dose de ataque de lidocaína na unidade coronariana é o padrão.

O uso de uma dose de ataque também apresenta desvantagens importantes. Primeiro, o indivíduo sensível pode ser subitamente exposto a uma concentração tóxica do fármaco. Além disso, se o fármaco em questão tiver uma meia-vida longa, irá demorar até a concentração cair, caso os níveis alcançados tenham sido excessivos. As doses de ataque tendem a ser grandes e muitas vezes são administradas rapidamente por via parenteral, o que pode ser particularmente perigoso se os efeitos tóxicos ocorrerem em função das ações do fármaco em locais onde há um rápido equilíbrio com o plasma. Isso ocorre porque a dose de ataque calculada com base na V_{ss} após a distribuição do fármaco é inicialmente forçada para o volume “central” inicial e menor de distribuição. Portanto, é aconselhável dividir a dose de ataque em várias frações de doses administradas em um período de tempo. Alternativamente, a dose de ataque deve ser administrada em infusão intravenosa contínua durante um período de tempo. O ideal é que seja administrada de modo exponencial decrescente para refletir o acúmulo concomitante da dose de manutenção do fármaco, o que agora é tecnicamente possível com o emprego de bombas infusoras computadorizadas.

Exemplo. A “digitalização” do paciente descrito anteriormente é gradual apenas se for administrada uma dose de manutenção (por um mínimo de 10 dias, com base na meia-vida de 61 h). Pode-se obter uma resposta mais rápida (caso seja considerada necessária pelo médico; ver Cap. 34) utilizando uma estratégia de dose de ataque e a Equação (1-20):

$$\begin{aligned} \text{Dose de ataque} &= 1,5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \times 580 \ell / 0,7 \\ &= 1.243 \mu\text{g} \sim 1 \text{ mg} \end{aligned}$$

Para evitar toxicidade, essa dose de ataque oral, que também poderia ser administrada por via intravenosa, seria administrada em dose inicial de 0,5 mg seguida por uma dose de 0,25 mg 6-8 h depois, com monitoração rigorosa do paciente. Também seria prudente administrar a fração final de 0,25 mg da dose, se necessário, em duas doses divididas de 0,125 mg separadas por 6-8 h para evitar a digitalização excessiva, particularmente se houver um plano de iniciar uma dose oral de manutenção nas primeiras 24 h do início da terapia com digoxina.

Dose individual. Um esquema de dose racional se baseia no conhecimento de F , CL , V_{ss} e $t_{1/2}$, bem como em algumas informações sobre as taxas de absorção e distribuição do fármaco. Os esquemas de dose recomendados geralmente são concebidos para o paciente “médio”; os valores habituais para os parâmetros de determinação importantes e ajustes adequados que possam ser necessários devido a doença ou a outros fatores são apresentados no Apêndice II. No entanto, essa abordagem “tamanho único” faz passar despercebida a considerável, e imprevisível, variabilidade interpaciente, geralmente presente nesses parâmetros farmacocinéticos. Para muitos fármacos, um desvio-padrão nos valores observados de F , CL e V_{ss} é de cerca de 20%, 50% e 30%, respectivamente. Isso significa que em 95% do tempo a C_{ss} alcançada estará entre 35% e 270% do alvo, faixa inaceitavelmente alta para um fármaco com baixo índice terapêutico. A personalização do esquema de doses para determinado paciente é, portanto, fundamental para o tratamen-

to ideal. Os princípios de farmacocinética descritos fornecem uma base para modificar o esquema de doses para obter o grau desejado de eficácia com um mínimo aceitável de efeitos adversos. Nos casos em que a concentração plasmática do fármaco possa ser dosada e relacionada com a janela terapêutica, obtém-se uma orientação adicional para a modificação das doses. Essa dosagem e o ajuste são apropriados para muitos fármacos com baixos índices terapêuticos (p. ex., glicosídeos cardíacos, antiarrítmicos, anticonvulsivantes, teofilina e outros).

Monitoração farmacológica terapêutica

A principal utilização da dosagem das concentrações de fármacos (em estado de equilíbrio) é a de refinar a avaliação de CL/F para o paciente sendo tratado (utilizando a Equação [1.14] como reorganizada adiante):

$$CL/F (\text{paciente}) = \text{velocidade da dose} / C_{ss} (\text{medida}) \quad (1.21)$$

A nova avaliação de CL/F pode ser utilizada na Equação (1.16) para ajustar a dose de manutenção de modo a obter a concentração-alvo almejada.

Certos detalhes práticos e armadilhas associados à monitoração farmacológica terapêutica não devem ser esquecidos. O primeiro está relacionado com o momento da obtenção da amostra para a dosagem da concentração de fármacos. Se estiver sendo utilizada uma dosagem intermitente, em que momento do intervalo entre as doses as amostras devem ser obtidas? É preciso diferenciar entre duas utilizações possíveis da dosagem da concentração de fármacos para compreender as possíveis respostas. A concentração de um fármaco dosada em uma amostra obtida em qualquer momento durante o intervalo entre as doses irá fornecer informações que podem ajudar a avaliar a toxicidade farmacológica, o que constitui um tipo de monitoração farmacológica terapêutica. No entanto, deve-se ressaltar que essa utilização da concentração dosada é repleta de dificuldades devido à variabilidade interindividual na sensibilidade ao fármaco. Quando há problemas de toxicidade, a concentração de fármacos é somente um dos muitos itens que servem para interpretar a situação clínica.

As alterações nos efeitos dos fármacos podem ser retardadas com relação às alterações da concentração plasmática devido a uma baixa taxa de distribuição ou a fatores farmacodinâmicos. As concentrações de digoxina, por exemplo, excedem regularmente 2 ng/ml (valor potencialmente tóxico) logo após uma dose oral, e no entanto essas concentrações máximas não causam toxicidade; na verdade, ocorrem muito antes dos efeitos máximos. Desse modo, as concentrações de fármacos em amostras obtidas logo após a administração podem não ser informativas ou até enganosas.

Quando as concentrações de fármacos são utilizadas com o propósito de ajustar esquemas de doses, as amostras obtidas logo após a administração de uma dose são quase invariavelmente enganosas. O objetivo da obtenção de amostras durante o suposto estado de equilíbrio é o de modificar a estimativa de CL/F e assim a escolha da dose. Concentrações pós-absorptivas precoces não refletem a depuração, sendo determinadas primariamente pela taxa de absorção, pelo volume de distribuição "central" (em vez do estado de equilíbrio) e pela taxa de distribuição, todas manifestações farmacocinéticas de praticamente nenhuma relevância na escolha da dose de manutenção prolongada. Quando o objetivo da medida é o ajuste da dose, a amostra deve ser obtida bem depois da dose anterior — em regra logo antes da próxima dose prevista, quando a concentração atingiu seu mínimo. Há uma exceção a essa abordagem: alguns fármacos são quase totalmente eliminados entre as doses e só agem durante a parte inicial de cada intervalo entre as doses. Se houver questões sobre o fato de uma concentração eficaz do fármaco ser ou não alcançada, uma amostra obtida logo após a dose pode ser útil. Por outro lado, se a questão for se uma baixa depuração (como na insuficiência renal) pode ou não causar acúmulo do fármaco, as concentrações medidas logo antes da próxima dose irão revelar tal acúmulo, sendo consideravelmente mais úteis para esse fim que o conhecimento da concentração máxima. Para esses fármacos, recomenda-se portanto a determinação das concentrações máxima e mínima.

Um segundo aspecto importante do momento de obtenção da amostra é sua relação com o início das doses do esquema de manutenção. Quando se administra uma dose constante, o estado de equilíbrio é alcançado apenas após terem passado 4 meias-vidas. Se a amostra for obtida cedo demais após o início da dose, não refletirá com precisão esse estado e a depuração do fármaco. No entanto, para os fármacos tóxicos, se a amostra for adiada até o estado de equilíbrio ser assegurado, o dano pode já ter ocorrido. Podem-se oferecer algumas diretrizes simples. Quando é importante manter um controle rigoroso das concentrações, a primeira amostra deve ser obtida após duas meias-vidas (como calculado e esperado para o paciente), admitindo-se que não foi administrada uma dose de ataque. Se a concentração já exceder 90% da média esperada da concentração em estado de equilíbrio, a taxa de doses deve ser reduzida pela metade, obtendo-se outra amostra após outras duas (supostas) meias-vidas e reduzindo mais uma vez a dose pela metade se essa amostra exceder o alvo. Se a primeira concentração não for tão alta, a taxa inicial da dose é mantida; mesmo se a concentração for menor do que a esperada, geralmente é sensato esperar a obtenção do estado de equilíbrio por mais duas meias-vidas estimadas e então proceder ao ajuste da dose descrito anteriormente.

Se a dose for intermitente, há uma terceira questão sobre o momento em que as amostras são obtidas para a determinação da concentração do fármaco. Se a amostra tiver sido obtida logo antes da próxima dose, como recomendado, a concentração estará em seus valores mínimos, e não médios. No entanto, como discutido anteriormente, a concentração mínima estimada pode ser calculada utilizando a Equação (1.14).

Se o fármaco sofrer uma cinética de primeira ordem, as concentrações média, mínima e máxima em estado de equilíbrio têm uma relação linear com a dose e a taxa de dose (ver Equações [1.14], [1.17] e [1.18]). Portanto, a proporção entre a concentração medida e a almejada pode ser utilizada para ajustar a dose de acordo com as doses disponíveis:

$$\frac{C_{ss} (\text{medida})}{C_{ss} (\text{almejada})} = \frac{\text{dose (anterior)}}{\text{dose (nova)}} \quad (1.22)$$

No paciente descrito anteriormente recebendo 0,375 mg de digoxina a cada 24 h, por exemplo, se a concentração em estado de equilíbrio dosada encontrada tiver sido de 1,65 ng/ml em vez do nível desejado de 1,3 ng/ml, uma alteração prática adequada do esquema de doses seria reduzir a dose diária para 0,25 mg de digoxina.

$$\begin{aligned} \text{Dose (nova)} &= \frac{C_{ss} (\text{almejada})}{C_{ss} (\text{medida})} \times \text{dose (anterior)} \\ &= \frac{1,3}{1,65} \times 0,375 = 0,295 \sim 0,25 \text{ mg/24 h} \end{aligned}$$

Obediência à prescrição

Em última instância, o sucesso terapêutico depende de o paciente de fato tomar o fármaco de acordo com o esquema prescrito — "Fármacos não funcionam se você não os tomar". A não-observância ao esquema posológico é uma das principais, e frequentemente negligenciada, razões de falha terapêutica, especialmente nas doenças de tratamento prolongado com anti-hipertensivos, anti-retrovirais e anticonvulsivantes. Quando não é feito um esforço especial para abordar essa questão, apenas cerca de 50% dos pacientes seguem os esquemas prescritos de modo razoavelmente satisfatório, aproximadamente 33% o faz apenas em parte e cerca de 1 em cada 6 pacientes fundamentalmente não segue o esquema prescrito. É mais comum deixar de tomar uma ou mais doses que tomá-las em excesso. O número de fármacos não parece ser tão importante quanto o número de vezes que as doses têm de ser lembradas por dia (Farmer, 1999). A redução do número de ocasiões de doses irá melhorar a observância ao esquema prescrito. Igualmente importante é a necessidade de envolver os pacientes na responsabilidade por sua própria saúde, utilizando diversas estratégias baseadas na melhoria da comunicação quanto à natureza da doença e ao plano terapêutico geral.

BIBLIOGRAFIA

- Benet, L.Z., and Galeazzi, R.L. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. *J. Pharm. Sci.*, **1979**, 68:1071-1074.
- Farmer, K.C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin. Ther.*, **1999**, 21:1074-1090.
- Kim, R.B., Fromm, M.F., Wandel, C., Leake, B., Wood, A.J.J., Roden, D.M., and Wilkinson, G.R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.*, **1998**, 101:289-294.
- Klotz, U., Avant, G.R., Hoyumpa, A., Schenker, S., and Wilkinson, G.R. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J. Clin. Invest.*, **1975**, 55:347-359.
- Morgan, D.J., and Smallwood, R.A. Clinical significance of pharmacokinetic models of hepatic elimination. *Clin. Pharmacokinetic.*, **1990**, 18:61-76.
- Wilkinson, G.R., and Shand, D.G. Commentary: a physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1975**, 18:377-390.
- Williams, R.L., Blaschke, T.F., Meffin, P.J., Melmon, K.L., and Rowland, M. Influence of acute viral hepatitis on disposition and plasma binding of tolbutamide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1977**, 21:301-309.
- Wormhoudt, L.W., Commandeur, J.N., and Vermeulen, N.P. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase.

rase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.*, **1999**, 29:59-124.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Birkett, D.J. *Pharmacokinetics Made Easy*. McGraw-Hill, Sydney, Australia, **1998**.
- Carruthers, S.G., Hoffman, B.B., Melmon, K.L., and Nierenberg, D.W., eds. *Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, **2000**.
- Evans, W.E., Schentag, J.J., and Jusko, W.J., eds. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 3rd ed. Vancouver, WA, Applied Therapeutics Inc., **1992**.
- Levy, R.H., Thummel, K.E., Trager, W.F., Hansten, P.D., and Eichelbaum, M., eds. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, **2000**.
- Parkinson, A. Biotransformation of xenobiotics. In, *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, **1996**.
- Pratts, W.B., and Taylor, P., eds. *Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, **1990**.
- Rowland, M., and Tozer, T.N., eds. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3rd ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, **1995**.

Agradecimientos

Os autores gostariam de agradecer aos Drs. Leslie Z. Benet, Deanna L. Kroetz e Lewis B. Sheiner, autores deste capítulo na 9ª edição de *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 1998, do qual alguns trechos foram mantidos nesta edição.

FARMACODINÂMICA

Mecanismos de ação dos fármacos e relação entre sua concentração e seu efeito

Elliott M. Ross e Terry P. Kenakin

Neste capítulo oferecemos uma introdução ao conceito de receptores, famílias estruturais e funcionais de receptores e à interação entre as diversas vias de sinalização ativadas pela ocupação dos receptores. Esses conceitos introdutórios são ampliados nos capítulos subsequentes, detalhando a estrutura e a função dos receptores para grupos específicos de fármacos. Na última parte deste capítulo, apresentamos meios de quantificar a ativação dos receptores pelos agonistas e o bloqueio pelos antagonistas. A relevância funcional dos agonistas parciais e antagonistas inversos também é descrita como prelúdio para o desenvolvimento intencional de fármacos com mecânicas diferentes mediante estratégias combinatórias clássicas ou novas.

A farmacodinâmica pode ser definida como o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e de seus mecanismos de ação. Os objetivos da análise da ação dos fármacos são os de delinear as interações químicas ou físicas entre o fármaco e a célula-alvo e caracterizar toda a sequência e abrangência das ações de cada fármaco. Uma análise tão completa fornece as bases tanto para a utilização terapêutica racional do fármaco, como para projetar novos e melhores agentes terapêuticos. A pesquisa básica em farmacodinâmica também proporciona uma compreensão fundamental da regulação bioquímica e fisiológica.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

Os efeitos da maioria dos fármacos resultam de sua interação com os componentes macromoleculares do organismo. Tais interações alteram a função do componente pertinente, iniciando assim as alterações bioquímicas e fisiológicas características da resposta ao fármaco. O termo *receptor* se refere ao componente do organismo com o qual o agente químico presumivelmente interagiria. A afirmação de que o receptor de um fármaco pode ser qualquer componente macromolecular funcional do organismo tem vários corolários fundamentais. Um é que um fármaco é potencialmente capaz de alterar a velocidade de qualquer função corporal. Outro é que os fármacos não criam efeitos, mas em vez disso modulam funções fisiológicas intrínsecas.

Receptores dos fármacos

Ao menos do ponto de vista numérico, as proteínas formam a classe mais importante de receptores de fármacos. Os exemplos são os receptores de hormônios, fatores de crescimento e neurotransmissores, as enzimas das vias fundamentais metabólicas e reguladoras (p. ex., diidrofolato redutase, acetilcolinesterase), proteínas envolvidas nos processos de transporte (p. ex., Na^+ , K^+ -ATPase), ou proteínas estruturais (p. ex., tubulina). As propriedades específicas de liga-

ção de outros constituintes celulares também podem ser exploradas. Desse modo, os ácidos nucleicos são importantes receptores de fármacos, especialmente para os quimioterápicos antineoplásicos.

Um grupo particularmente importante de receptores de fármacos são as proteínas que normalmente servem como receptores de ligandos reguladores endógenos (p. ex., hormônios, neurotransmissores). Muitos fármacos agem nesses receptores fisiológicos e muitas vezes são particularmente seletivos, porque os receptores fisiológicos são especializados em reconhecer e responder a moléculas isoladas de sinalização com grande seletividade. Os fármacos que se ligam aos receptores fisiológicos e mimetizam os efeitos reguladores dos compostos endógenos de sinalização são denominados *agonistas*. Outros fármacos se ligam aos receptores sem efeito regulador, porém sua ligação bloqueia a ligação dos agonistas endógenos. Ainda assim esses compostos podem exercer efeitos úteis pela inibição da ação de um agonista (p. ex., pela competição com os agonistas pelos locais de ligação) e são denominados *antagonistas*. Os agentes apenas parcialmente eficazes como agonistas são denominados *agonistas parciais* e aqueles que estabilizam o receptor em sua conformação inativa são denominados *agonistas inversos* (ver adiante, "Quantificação das interações fármaco-receptor e efeito produzido").

A ligação dos fármacos aos receptores pode envolver todos os tipos conhecidos de interações — iônicas, pontes de hidrogênio, hidrofóbicas, de van der Waals e covalente. Na maioria das interações entre os fármacos e os receptores é provável que ligações de vários tipos sejam importantes. Se a ligação for covalente, a duração da ação do fármaco costuma ser, porém não necessariamente, prolongada. As interações não-covalentes de alta afinidade também podem parecer fundamentalmente irreversíveis.

Relações entre estrutura e atividade e planejamento de fármacos. Tanto a afinidade de um fármaco pelo seu receptor como a sua atividade intrínseca são determinadas pela sua estrutura química, relação é freqüentemente bastante adstrita. Modificações relativamente menores na molécula do fármaco podem levar a grandes alterações das propriedades farmacológicas.

A exploração das relações entre a estrutura e a atividade em muitas ocasiões levou à síntese de valiosos agentes terapêuticos. Como as alterações na configuração molecular não precisam alterar igualmente todas as ações e efeitos de um fármaco, às vezes é possível desenvolver um congênere com uma relação mais favorável entre os efeitos terapêuticos e tóxicos, ou características secundárias mais aceitáveis que as do fármaco originário. Foram desenvolvidos antagonistas de hormônios ou neurotransmissores com utilidade terapêutica por modificações químicas da estrutura do agonista fisiológico. Pequenas modificações da estrutura também podem produzir efeitos profundos nas propriedades farmacocinéticas dos fármacos.

Dadas informações adequadas sobre as estruturas moleculares e as atividades farmacológicas de um grupo relativamente de congêneres, deve ser possível identificar as propriedades químicas necessárias para uma ação ótima no receptor — tamanho, forma, posição e orientação dos grupos com carga ou dos doadores de pontes de hidrogênio etc. Os avanços na química computacional, na análise estrutural de compostos orgânicos e nas medidas bioquímicas das ações primárias dos fármacos em seus receptores enriqueceram a quantificação das atividades entre a estrutura e a atividade e seu uso na concepção de fármacos (Kuntz, 1992; Schreiber, 1992). A importância das interações específicas entre o fármaco e o receptor pode ainda ser avaliada pela análise da responsividade dos receptores que sofreram mutações seletivas em resíduos de aminoácidos isolados. Tal informação está permitindo cada vez mais a otimização ou o projeto de agentes químicos que podem se ligar a um receptor com atividade, seletividade ou efeito regulador aprimorados. Abordagens semelhantes baseadas na estrutura também são utilizadas para melhorar as propriedades farmacocinéticas dos fármacos (ver Cap. 1). O conhecimento das estruturas dos receptores e dos complexos fármaco-receptor determinados em resolução atômica por cristalografia com raios X ou espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) é ainda mais útil na concepção de ligando.

Ironicamente, os avanços em biologia molecular que contribuíram para o planejamento de fármacos inspirados na estrutura também geraram fortes buscas, porém inteiramente aleatórias, por novos fármacos. Nessa abordagem, enormes bibliotecas de agentes químicos sintetizados aleatoriamente são geradas por meio de síntese química ou microrganismos manipulados por engenharia genética. Pesquisa-se então essa biblioteca em busca de agentes farmacologicamente ativos utilizando células de mamíferos ou microrganismos manipulados por engenharia genética para expressar o receptor de interesse terapêutico e a maquinaria bioquímica associada necessária para a detecção da resposta do receptor. Os compostos ativos inicialmente descobertos por essas buscas aleatórias podem então ser modificados e aprimorados pelo conhecimento de suas relações entre a estrutura e a função.

Locais celulares de ação dos fármacos. Como os fármacos agem alterando as atividades de seus receptores, os locais nos quais um fármaco age e a extensão de sua ação são determinados pela localização e pela capacidade funcional de seus receptores. A localização seletiva da ação do fármaco no interior do organismo não depende portanto necessariamente da distribuição seletiva do fármaco. Se um fármaco age em um receptor que apresenta funções comuns à maioria das células, seus efeitos serão disseminados. Se a função for vital, o uso do fármaco pode ser particularmente difícil ou arriscado. Apesar disso, um fármaco assim pode ser clinicamente importante. Os glicosídeos digitálicos, importantes para o tratamento da insuficiência cardíaca, são poderosos inibidores de um transporte de processo iônico vital para a maioria das células. Como tal, podem causar toxicidade disseminada e sua margem de segurança é perigosamente baixa. Outros exemplos poderiam ser citados, particularmente na área da quimioterapia antineoplásica. Se um fármaco interage com receptores exclusivos de apenas alguns tipos de células diferenciadas, seus efeitos são mais específicos. Teoricamente, o fármaco ideal promoveria seu efeito terapêutico por esse tipo de ação. Os efeitos colaterais seriam minimizados, mas a toxicidade poderia não ser. Se a função diferenciada for vital, esse tipo de fármaco também poderia ser muito perigoso. Alguns dos agentes químicos mais letais conhecidos (p. ex., a toxina botulínica) mostram tal especificidade. Deve-se observar também que, mesmo que a ação primária do fármaco seja localizada, seus efeitos fisiológicos consequentes podem ser disseminados.

Receptores para moléculas reguladoras fisiológicas

O termo *receptor* tem sido usado de modo operacional para designar qualquer macromolécula celular à qual um fármaco se liga para iniciar seus efeitos. Entre os receptores de fármacos mais importantes estão as proteínas celulares, cuja função normal é a de agir como receptores de ligandos reguladores endógenos — particularmente hormônios, fatores de crescimento e neurotransmissores. A função desses receptores fisiológicos consiste na ligação do ligando apropriado e, em resposta, na propagação de seu sinal regulador na célula-alvo.

A identificação das duas funções de um receptor, ligação do ligando e propagação da mensagem, sugere corretamente a existência de domínios funcionais no interior do receptor: um *domínio de*

ligação de ligandos e um *domínio efetor*. A estrutura e a função desses domínios muitas vezes podem ser deduzidas pela alta resolução das estruturas das proteínas do receptor e/ou pela análise do comportamento de receptores intencionalmente modificados. Cada vez mais também se pode aprender o mecanismo de acoplamento intramolecular da ligação do ligando com ativação funcional. A importância biológica desses domínios funcionais é ainda indicada pela evolução tanto de diferentes receptores para diversos ligandos que agem por meio de mecanismos bioquímicos semelhantes, como de múltiplos receptores para um único ligando que age por mecanismos não-relacionados.

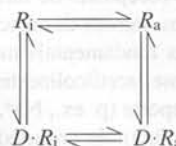
As ações reguladoras de um receptor podem ser exercidas diretamente em seus alvos celulares, as *proteínas efetoras*, ou podem ser conduzidas por moléculas intermediárias de sinalização denominadas *transdutores*. O receptor, seu alvo celular e quaisquer moléculas intermediárias são denominados *sistema receptor-efetor* ou *via de transdução de sinal*. Frequentemente, a proteína efetora celular proximal não é o alvo fisiológico final, mas em vez disso uma enzima ou uma proteína transportadora que cria, move ou degrada um pequeno metabólito ou íon conhecidos como *segundo mensageiro*. Os segundos mensageiros podem se difundir através da célula e conduzir informações para uma ampla variedade de alvos, que podem responder simultaneamente ao estímulo de um único receptor.

Os receptores e suas proteínas efetoras e transdutoras associadas também agem como integradores de informações à medida que coordenam sinais de vários ligandos entre si e com as atividades metabólicas das células (ver adiante). Essa função integrativa é particularmente evidente quando se considera que diferentes receptores para grandes quantidades de ligandos químicos não-relacionados utilizam relativamente poucos mecanismos bioquímicos para exercer suas funções reguladoras e que mesmo essas poucas vias podem partilhar moléculas comuns de sinalização.

Uma propriedade importante dos receptores fisiológicos, que também os torna excelentes alvos para os fármacos, é que eles podem agir de modo catalítico, sendo por conseguinte amplificadores de sinais bioquímicos. A natureza catalítica dos receptores é evidente quando o próprio receptor é uma enzima, porém todos os receptores fisiológicos conhecidos são formalmente catalisadores. Por exemplo, quando uma única molécula agonista se liga a um receptor que é um canal iônico, muitos íons passam através do canal. De modo semelhante, uma única molécula de hormônio esteróide se liga ao seu receptor e inicia a transcrição de muitas cópias de mRNA específicos, que por sua vez produzem várias cópias de uma única proteína.

Estrutura para considerar a atividade dos agonistas. Se dois fármacos se ligam ao mesmo receptor no mesmo local, por que um pode ser agonista e o outro antagonista? Colocada de modo mais amplo, essa questão também é fundamental para a compreensão da dinâmica da estrutura da proteína e das interações proteína-ligando. Em detalhe, as interações atômicas que permitem um ligando ligado alterar a estrutura da proteína à qual se liga são cada vez mais bem compreendidas. Estruturas de alta resolução de proteínas com e sem ligandos, associadas a estruturas de modelos teóricos e estudos funcionais de proteínas mutantes cada vez mais precisos, estão esclarecendo como podemos pensar sobre alterações conformacionais induzidas.

No entanto, de uma perspectiva funcional, a questão da ação agonista pode ser formulada da seguinte maneira: como um receptor utiliza a energia livre da ligação do ligando para alterar sua conformação para o estado ativo? Um receptor, por definição, existe em pelo menos dois estados conformacionais, ativo (a) e inativo (i).



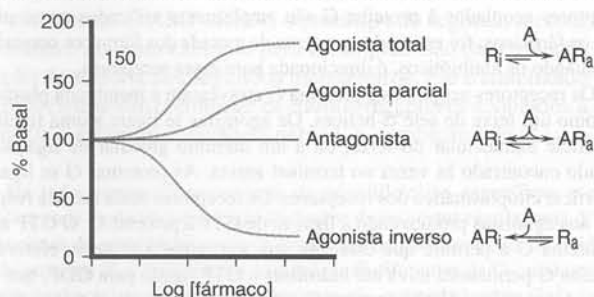


Fig. 2.1 Regulação da atividade de um receptor por fármacos de seletividade conformacional.

- A ordenada é a atividade reguladora do receptor produzida por R_a , a conformação ativa como mostrada no esquema 1. Se um fármaco A se liga seletivamente a R_a , irá deslocar o equilíbrio em direção ao acúmulo de R_a e produzir uma resposta. Se o fármaco A tem igual afinidade por R_i e R_a , não irá perturbar o equilíbrio entre elas, e não terá efeitos na atividade. Se o fármaco se ligar seletivamente a R_i , então a quantidade de R_a irá diminuir. Se houver R_a suficiente para produzir uma resposta basal elevada na ausência de ligando (atividade constitutiva independente de antagonista), a atividade então será inibida; o fármaco A será um agonista inverso.

Tais conformações poderiam corresponder aos estados aberto e fechado de um canal iônico, aos estados ativo e inativo de uma proteína tirosinocinase ou às conformações de um receptor para o acoplamento de proteínas G. Se esses estados estiverem em equilíbrio e o estado inativo predominar na ausência do fármaco, então o estímulo da sinalização basal será baixo. A extensão em que o equilíbrio é alterado em direção ao estado ativo é determinada pela afinidade relativa do fármaco pelas duas conformações (Fig. 2.1). Um fármaco com maior afinidade pela conformação ativa que pela conformação inativa irá dirigir o equilíbrio para o estado ativo e assim ativar o receptor. Tal fármaco será um agonista. Um agonista total é suficientemente seletivo para a conformação ativa que, em concentração saturada, irá dirigir o receptor fundamentalmente de modo integral para o estado ativo (ver Fig. 2.1). Se um composto diferente, mas talvez estruturalmente semelhante, se ligar ao mesmo local em R mas com uma afinidade apenas moderadamente maior por R_a do que por R_i , seu efeito será menor, mesmo em

concentrações saturadas. Um fármaco que exibe tal eficiência intermediária é denominado *agonista parcial*. Deve-se observar que, em sentido absoluto, todos os agonistas são parciais; a seletividade maior R_a para que para R_i não pode ser total. Um fármaco que se liga com a mesma afinidade a qualquer conformação não irá alterar o equilíbrio de ativação e irá agir como um antagonista competitivo. Por fim, um fármaco com afinidade preferencial por R_i irá na verdade produzir um efeito oposto ao de um agonista; de fato existem exemplos de tais *agonistas inversos* (ver Caps. 11 e 17). Se o equilíbrio preexistente de receptores sem ligandos repousar mais na direção de R_i , pode ser difícil observar o antagonismo negativo e diferenciá-lo do simples antagonismo competitivo.

Estudos bioquímicos rigorosos sobre interações receptor-fármaco, acoplados com a análise de receptores nos quais o equilíbrio R_a/R_i foi alterado por mutação, corroboraram esse modelo geral de ação dos fármacos. O modelo é rapidamente aplicável aos dados experimentais pelo uso de análise computadorizada, sendo freqüentemente utilizado como um guia para a compreensão da ação dos fármacos.

Receptores fisiológicos: famílias estruturais e funcionais. As duas últimas décadas assistiram à explosão de nossa avaliação do número de receptores fisiológicos e, paralelamente, ao desenvolvimento de nosso conhecimento dos padrões estruturais e mecanismos bioquímicos fundamentais que os caracterizam. A clonagem molecular identificou tanto receptores totalmente novos (e seus ligandos reguladores) como numerosas isoformas de receptores já conhecidos. Existem atualmente bases de dados exclusivamente dedicadas a receptores de uma classe. Membros de várias classes de receptores, transdutores e proteínas efetoras, foram purificados e seus mecanismos de ação são conhecidos em considerável detalhe bioquímico. Receptores, transdutores e efetores podem ser expressos por meio de estratégias de genética molecular e estudados em células de cultura. Alternativamente, podem ser expressos em grandes quantidades nas células mais convenientes (bactérias, leveduras etc.) para facilitar sua purificação.

Os receptores de moléculas reguladoras fisiológicas podem ser atribuídos a relativamente poucas famílias funcionais cujos membros compartilham tanto mecanismos de ação comuns como estruturas moleculares semelhantes (Fig. 2.2). Para cada família de receptores há atualmente pelo menos um conhecimento rudimentar

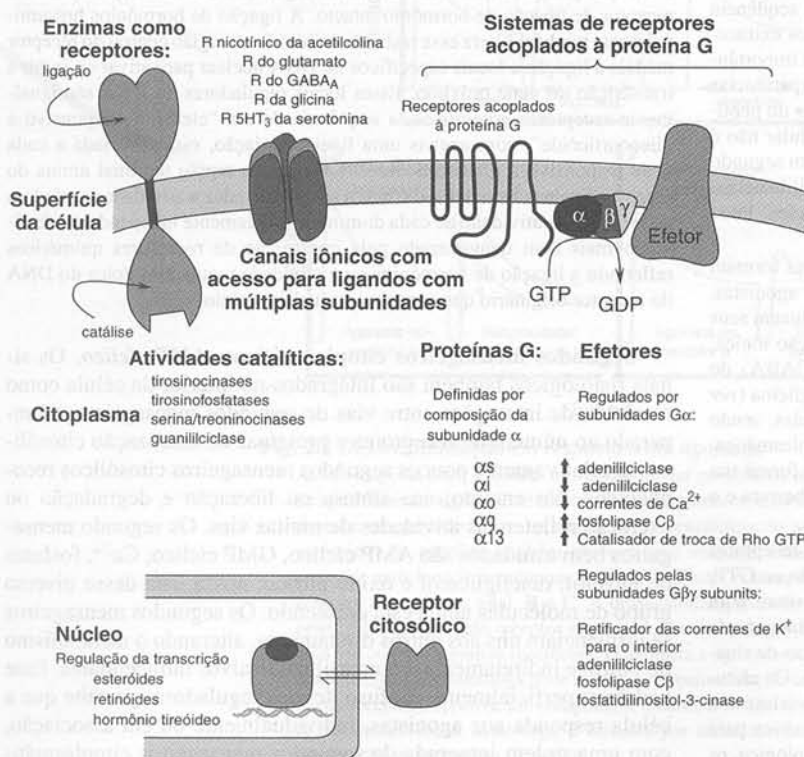


Fig. 2.2 Padrões estruturais de receptores fisiológicos e suas relações com as vias de sinalização.

- Esquema da diversidade dos mecanismos de controle da função celular por receptores de agentes endógenos agindo através da superfície celular ou no núcleo.

das estruturas dos domínios de ligação de ligandos e dos domínios efetores e de como a ligação dos agonistas influencia a atividade reguladora do receptor. Esse número relativamente pequeno de mecanismos bioquímicos e formas estruturais, utilizado para a sinalização celular é fundamental para as vias através das quais as células-alvo integram os sinais de vários receptores para produzir respostas aditivas, sinérgicas ou reciprocamente inibitórias. A Fig. 2.1 fornece um diagrama esquemático das várias famílias de receptores e seus transdutores e moléculas efetoras.

Receptores como enzimas: proteinocinasas receptoras. O maior grupo de receptores com atividade enzimática intrínseca são as proteinocinasas da superfície celular, que exercem seus efeitos reguladores pela fosforilação de várias proteínas efetoras na face interna da membrana plasmática. A fosforilação pode alterar as atividades bioquímicas de um efector ou suas interações com outras proteínas. A maioria das proteinocinasas receptoras tem como alvo os resíduos de tirosina em seus substratos, que incluem receptores de insulina, muitas citocinas e diversos peptídeos, além de proteínas que dirigem o crescimento ou a diferenciação. Algumas proteinocinasas receptoras também fosforilam resíduos de serina ou treonina. As proteinocinasas receptoras estruturalmente mais simples são compostas de um domínio de ligação de agonistas na superfície extracelular da membrana plasmática, um único elemento que atravessa a membrana e um domínio da proteinocinase na face interna da membrana. Há diversas variações desse plano básico, incluindo a oligomerização obrigatória e o acréscimo de vários domínios reguladores ou de ligação de proteína ao domínio intracelular da proteinocinase.

Outra família de receptores que são funcionalmente proteinocinasas contém uma modificação da estrutura descrita anteriormente. Os receptores associados a proteinocinasas não possuem o domínio enzimático intracelular, mas em resposta aos agonistas se ligam e/ou ativam diferentes proteinocinasas na face citoplasmática da membrana plasmática. Os receptores desse grupo incluem vários receptores de peptídeos neurotróficos e os receptores de antígenos com várias subunidades nos linfócitos T e B. Os receptores de antígenos também envolvem proteínas tirosinofosfatases em sua atividade reguladora celular, sendo plausível que outros receptores que aparentemente não possuem domínios efetores citoplasmáticos possam recrutar outras proteínas efetoras.

Receptores com outras atividades enzimáticas. A estrutura de domínio descrita para as proteinocinasas da superfície celular é variada em outros receptores para utilizar outros estímulos de sinalização. A família das proteínas tirosinofosfatases possui domínios extracelulares com uma sequência remanescente de moléculas de adesão celular. Embora os ligandos extracelulares de muitas dessas fosfatases ainda não sejam conhecidos, a importância de sua atividade enzimática foi demonstrada por meio de experiências genéticas e bioquímicas em vários tipos de células. Nos receptores do peptídeo atrial natriurético e do peptídeo guanilina, o domínio intracelular não é uma proteinocinase mas sim uma guanililacilase, que sintetiza um segundo mensageiro, o GMP cíclico. Os receptores com atividade da guanililacilase também servem como receptores de feromônios nos invertebrados. Pode haver outras variações nessa topologia transmembrana.

Canais iônicos. Os receptores de diversos neurotransmissores formam na membrana plasmática canais seletivos para íons regulados por agonistas, denominados *canais iônicos com acesso para ligandos*, que conduzem seus sinais alterando o potencial da membrana celular ou a composição iônica. Esse grupo inclui o receptor colinérgico nicotínico, o receptor GABA_A do ácido γ -aminobutírico e os receptores de glutamato, aspartato e glicina (ver Caps. 9, 12 e 17). Todos são proteínas com diversas subunidades, sendo previsto que cada subunidade atravesse várias vezes a membrana plasmática. A associação simétrica das subunidades permite que cada qual forme um segmento da parede do canal e controle de modo cooperativo a abertura e o fechamento do canal.

Receptores acoplados à proteína G. Uma grande família de receptores utiliza diferentes proteínas heterotrímicas reguladoras de ligação ao GTP, conhecidas como proteínas G, como transdutores para conduzir sinais para suas proteínas efetoras. Os receptores acoplados à proteína G incluem os de muitas aminas biológicas, eicosanóides e outras moléculas lipídicas de sinalização, assim como numerosos peptídeos e ligandos de proteínas. Os efetores regulados pela proteína G são as enzimas, como a adenililciclase e a fosfolipase C, e os canais iônicos seletivos da membrana plasmática para Ca^{2+} e K^{+} (Fig. 2.2). Devido a seu número e sua importância fisiológica, os

receptores acoplados à proteína G são amplamente utilizados como alvos para os fármacos; foi estimado que cerca de metade dos fármacos prescritos, excetuando os antibióticos, é direcionada para esses receptores.

Os receptores acoplados à proteína G atravessam a membrana plasmática como um feixe de sete α -hélices. Os agonistas se ligam a uma fenda na superfície extracelular do feixe, ou a um domínio globular de ligação de ligando encontrado às vezes no terminal amina. As proteínas G se ligam à superfície citoplasmática dos receptores. Os receptores desta família respondem aos agonistas promovendo a ligação de GTP à proteína G. O GTP ativa a proteína G e permite que esta, por sua vez, ative a proteína efectora. A proteína G permanece ativa até hidrolisar o GTP ligado para GDP, que não ativa. As proteínas G são compostas por uma subunidade α de ligação do GTP, que confere o reconhecimento específico pelo receptor, e por um dímero associado de subunidades β e γ . A ativação da subunidade α pelo GTP permite que ela regule uma proteína efectora e conduza a liberação das subunidades $\beta\gamma$, que podem regular seu próprio grupo de efetores.

Uma célula pode expressar até 20 receptores acoplados à proteína G, cada qual com especificidade diferente para uma ou várias de sua meia-dúzia de proteínas G. Cada α pode regular um ou mais efetores. Os receptores de múltiplos ligandos podem assim integrar seus sinais através de uma única proteína G. Um receptor também pode gerar vários sinais pela ativação de mais de uma espécie de proteína G. De modo semelhante, a subunidade α pode regular as atividades de mais de um efector. Desse modo, os sistemas efetores de receptores de proteína G são redes complexas de interações convergentes e divergentes que permitem uma regulação extraordinariamente versátil da função celular (Ross, 1992).

Fatores de transcrição. Os receptores de hormônios esteróides, hormônio tireóideo, vitamina D e retinóides são proteínas solúveis de ligação ao DNA que regulam a transcrição de genes específicos (Mangelsdorf *et al.*, 1994). Eles fazem parte de uma família maior de fatores de transcrição, cujos membros podem ser regulados por fosforilação, associação a outras proteínas celulares ou pela ligação com metabólitos ou ligandos reguladores celulares. Esses receptores agem como dímeros — alguns como homodímeros e alguns como heterodímeros — com proteínas celulares homólogas, mas podem ser regulados por oligomerização de ordem mais alta com outras moléculas reguladoras. Eles fornecem exemplos impressionantes da conservação da estrutura e do mecanismo, em parte porque estão montados como três domínios amplamente independentes. A região mais próxima do terminal carboxila liga hormônios e desempenha um papel de regulação negativa, ou seja, a remoção desse domínio deixa um fragmento constitucionalmente ativo que pode ser quase tão eficaz na regulação da transcrição quanto o receptor de ligação de hormônio intacto. A ligação de hormônios presumivelmente também libera essa restrição inibitória. A região central do receptor medeia a ligação a locais específicos no DNA nuclear para ativar ou inibir a transcrição do gene próximo. Esses locais reguladores no DNA são igualmente receptores específicos: a sequência de um “elemento responsivo a glicocorticóide”, com apenas uma ligeira variação, está associada a cada gene responsivo a glicocorticóide. A função da região terminal amina do receptor é menos bem definida, mas a sua perda reduz a atividade reguladora do receptor. A atividade de cada domínio é amplamente independente, fenômeno mais bem demonstrado pela construção de receptores quiméricos refletindo a ligação de hormônios ou a atividade reguladora típica do DNA do receptor originário que contribui naquele domínio.

Segundos mensageiros citoplasmáticos. AMP cíclico. Os sinais fisiológicos também são integrados no interior da célula como resultado de interações entre vias de segundos mensageiros. Comparado ao número de receptores e proteínas de sinalização citosólicas, há relativamente poucos segundos mensageiros citosólicos conhecidos. No entanto, sua síntese ou liberação e degradação ou excreção refletem as atividades de muitas vias. Os segundo mensageiros bem estudados são AMP cíclico, GMP cíclico, Ca^{2+} , fosfatos de inositol, diacilglicerol e óxido nítrico; nossa lista desse diverso grupo de moléculas ainda está crescendo. Os segundos mensageiros se influenciam uns aos outros diretamente, alterando o metabolismo do outro, e indiretamente, compartilhando alvos intracelulares. Esse padrão superficialmente confuso de vias reguladoras permite que a célula responda aos agonistas, individualmente ou em associação, com uma ordem integrada de segundos mensageiros citoplasmáticos.

cos e respostas. O AMP cíclico, o protótipo do segundo mensageiro, permanece um bom exemplo para a compreensão da regulação e da função da maioria dos segundos mensageiros. Ele é sintetizado pela adenililciclase sob o controle de muitos receptores acoplados à proteína G; o estímulo é mediado pela G_s e a inibição, pela G_i .

Há pelo menos 10 isoenzimas da adenililciclase específicas para os tecidos, cada qual com seu padrão exclusivo de respostas reguladoras. Várias isoenzimas da adenililciclase são estimuladas ou inibidas pelas subunidades $\beta\gamma$ da proteína G, o que permite a proteínas G diferentes da G_s modularem a atividade da ciclase. Algumas isoenzimas são estimuladas por Ca^{2+} ou por complexos Ca^{2+} -calmodulina. Cada uma das isoenzimas tem o seu próprio padrão de aumento ou decréscimo através da fosforilação ou de outras influências reguladoras, fornecendo uma ampla disposição de manifestações reguladoras a cada célula-alvo. O AMP cíclico é eliminado por uma associação de hidrólise, catalisado por fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos e extrusão por várias proteínas de transporte da membrana plasmática. As fosfodiesterases formam ainda outra família de importantes proteínas de sinalização, cujas atividades são reguladas por transcrição controlada, assim como por segundos mensageiros (nucleotídeos cíclicos e Ca^{2+}) e interações com outras proteínas de sinalização.

Na maioria dos casos, o AMP cíclico funciona pela ativação das proteinocinasas dependentes de AMP cíclico, um grupo relativamente pequeno de proteínas estreitamente relacionadas. No entanto, essas proteinocinasas fosforilam tanto os alvos fisiológicos finais (enzimas metabólicas ou proteínas de transporte), como numerosas proteinocinasas e outras proteínas reguladoras. O último grupo inclui os fatores de transcrição que permitem ao AMP cíclico regular a expressão genética, além de eventos celulares mais agudos. Além de ativar uma proteinocinase, o AMP cíclico também regula diretamente a atividade dos canais de cátions da membrana plasmática, particularmente importantes nos neurônios olfatórios. Os sinais do AMP cíclico se propagam então através de todo o comportamento bioquímico da célula-alvo.

Cálcio. O Ca^{2+} intracelular, outro segundo mensageiro particularmente bem estudado, oferece várias comparações interessantes com o AMP cíclico.

A liberação de Ca^{2+} para o citoplasma é mediada por vários canais: canais da membrana plasmática regulados por proteínas G, potencial de membrana, K^+ ou o próprio Ca^{2+} e os canais nas regiões especializadas do retículo endoplasmático que respondem ao segundo mensageiro trifosfato de inositol (IP_3) ou, no músculo, à despolarização da célula. O Ca^{2+} é removido tanto por extrusão como por recaptação pelo retículo endoplasmático. O Ca^{2+} propaga seus sinais através de uma gama muito maior de proteínas que o AMP cíclico, incluindo enzimas metabólicas, proteinocinasas e proteínas reguladoras de ligação ao Ca^{2+} que regulam ainda outros efetores finais e intermediários.

Regulação dos receptores

Os receptores não apenas iniciam a regulação da função fisiológica e bioquímica, como também são eles próprios sujeitos a muitos controles reguladores e homeostáticos, que incluem a regulação da síntese e da degradação do receptor por diversos mecanismos, a modificação covalente, a associação a outras proteínas reguladoras e/ou a realocização no interior da célula. As proteínas transdutoras e efetoras são reguladas do mesmo modo. Os estímulos moduladores podem vir de outros receptores, direta ou indiretamente, e os receptores são quase sempre sujeitos a regulação por retroalimentação por seus próprios estímulos de sinalização.

A estimulação contínua das células pelos agonistas geralmente leva a um estado de *dessensibilização* (também denominado *estado refratário* ou *modulação negativa*), de modo que o efeito que se segue à exposição contínua ou subsequente a uma mesma concentração de fármacos é reduzido (Fig. 2.3). Esse fenômeno é muito importante nas situações terapêuticas; um exemplo é a resposta mais fraca ao uso repetido de agonistas β -adrenérgicos, como os broncodilatadores no tratamento da asma (ver Cap. 10).

A inibição por retroalimentação da sinalização pode se limitar ao estímulo de apenas um receptor estimulado, situação conhecida como *dessensibilização homóloga*. A atenuação também pode estender-se para a ação de todos os receptores que participam da via de sinalização comum, *dessensibilização heteróloga* (Fig. 2.3). A dessensibilização homóloga indica retroali-

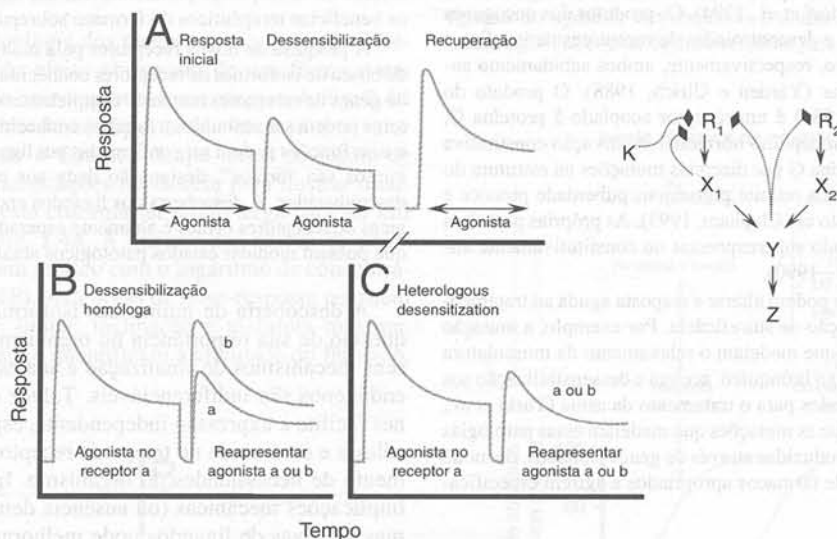


Fig. 2.3 Dessensibilização em resposta a um agonista.

- A. Em resposta a um agonista, a *resposta inicial* geralmente atinge o máximo e a seguir diminui para se aproximar de algum nível tônico, elevado, porém abaixo do máximo. Se o fármaco for removido durante um período breve, o estado de *dessensibilização* se mantém, de modo que um segundo acréscimo do agonista também provoca uma resposta reduzida. A remoção do fármaco durante períodos mais longos permite que a célula "reajuste" sua capacidade de resposta, e a *recuperação* da resposta costuma ser total. B e C. A dessensibilização pode ser *homóloga* (B), alterando respostas produzidas apenas pelo receptor estimulado, ou *heteróloga* (C), agindo em vários receptores ou em uma via comum a muitos receptores. O agonista a age no receptor a, e o agonista b, no receptor b. A dessensibilização homóloga pode refletir o retroalimentação de um transdutor (ou efetor) exclusivo da via do receptor (X_1) ou de um componente externo à via (K) sensível ao estado de ativação do receptor. A dessensibilização heteróloga é iniciada por transdutores ou efetores comuns a várias vias de sinalização de receptores (Y ou Z).

mentação dirigida para a própria molécula do receptor (fosforilação, proteólise, diminuição da síntese etc.), enquanto a dessensibilização heteróloga pode envolver inibição ou perda de uma ou mais proteínas a jusante que participam na sinalização de outros receptores. Os mecanismos envolvidos na dessensibilização homóloga e heteróloga de receptores específicos e vias de sensibilização são discutidos em maiores detalhes nos capítulos adiante relacionados com cada família de receptores.

Previsivelmente, a hipersensibilidade aos agonistas também segue com frequência a redução crônica da estimulação do receptor. Tais casos podem resultar, por exemplo, da administração prolongada de antagonistas β -adrenérgicos como o propranolol (ver Cap. 10).

Doenças resultantes do mau funcionamento dos receptores. Além da variabilidade entre os indivíduos em suas respostas aos fármacos (ver Cap. 3), diversas doenças definíveis se originam de distúrbios nos receptores ou nos sistemas receptor-efetor. A perda de um receptor em um sistema de sinalização altamente especializado pode provocar um distúrbio fenotípico relativamente limitado, como a deficiência genética de receptor androgênico na síndrome de feminilização testicular (Griffin *et al.*, 1995). As deficiências de sistemas de sinalização mais amplamente utilizados têm um espectro mais amplo de efeitos, como observado na miastenia gravis ou em algumas formas de diabetes melito resistente à insulina, que resultam da depleção auto-imune dos receptores colinérgicos nicotínicos (ver Cap. 9) ou de receptores insulínicos (ver Cap. 61), respectivamente. A lesão de um componente de uma via de sinalização utilizada por muitos receptores pode causar uma endocrinopatia generalizada. A deficiência heterozigótica de G_s , a proteína G que ativa a adenililciclase em todas as células, causa diversos distúrbios endócrinos (Spiegel e Weinstein, 1995). A deficiência homozigótica da G_s é presumivelmente fatal.

A expressão de receptores, efetores ou proteínas de acoplamento aberrantes ou ectópicos tem o potencial de ocasionar hipersensibilidade, subsensibilidade ou outras respostas adversas. Entre os eventos mais interessantes e significativos está o aparecimento de receptores aberrantes como produtos de *oncogenes*, que transformam células normais em células malignas. Praticamente qualquer tipo de sistema de sinalização pode ter potencial oncogênico. O produto do oncogene *erbA* é uma forma alterada de um receptor de hormônio tireóideo, constitutivamente ativo devido à perda de seu domínio de ligação de ligando (Mangelsdorf *et al.*, 1994). Os produtos dos oncogenes *ros* e *erbB* são formas ativadas e descontroladas de receptores de insulina e fator de crescimento epidérmico, respectivamente, ambos sabidamente aumentando a proliferação celular (Yarden e Ulrich, 1988). O produto do oncogene *mas* (Young *et al.*, 1986) é um receptor acoplado à proteína G, provavelmente o receptor de um peptídeo hormonal. A ativação constitutiva de receptores acoplados à proteína G por discretas mutações na estrutura do receptor demonstrou dar origem a retinite pigmentar, puberdade precoce e hipertireoidismo maligno (revisto em Clapham, 1993). As próprias proteínas G podem ser oncogênicas quando superexpressas ou constitutivamente ativadas por mutação (Lyons *et al.*, 1990).

As mutações dos receptores podem alterar a resposta aguda ao tratamento farmacológico ou a manutenção de sua eficácia. Por exemplo, a mutação dos receptores β -adrenérgicos, que medeiam o relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias e o fluxo brônquico, acelera a dessensibilização aos agonistas β -adrenérgicos utilizados para o tratamento da asma (Turki *et al.*, 1995; ver Cap. 28). À medida que as mutações que medeiam essas patologias são descobertas, podem ser reproduzidas através de genes clonados, de modo a permitir o desenvolvimento de fármacos apropriados a agirem especificamente nelas.

Classificação dos receptores e efeitos dos fármacos

Tradicionalmente, os receptores dos fármacos foram identificados e classificados primariamente com base no efeito e na potência relativa dos agonistas e antagonistas seletivos. Por exemplo, os efeitos da acetilcolina mimetizados pelo alcalóide muscarina e seletivamente antagonizados pela atropina são denominados *efeitos muscarínicos*. Outros efeitos da acetilcolina mimetizados pela nicotina são descritos como *efeitos nicotínicos*. Por extensão, diz-se que esses dois tipos de efeitos colinérgicos são mediados por receptores muscarínicos ou nicotínicos. Embora isso frequentemente contribua pouco para a determinação do mecanismo de ação do fármaco, tal classificação fornece uma base conveniente para resumir os efeitos

dos fármacos. A afirmação de que um fármaco ativa determinado tipo de receptor é um resumo sucinto de seu espectro de efeitos e dos agentes que irão regulá-lo. No entanto, a exatidão dessa afirmação pode ser alterada quando novos receptores ou subtipos de receptores são identificados ou outros tipos de mecanismos de fármacos ou efeitos colaterais são revelados.

Significado dos subtipos de receptores. À medida que a diversidade e a seletividade dos fármacos aumentaram, tornou-se claro que existem vários subtipos de receptores em muitas classes de receptores anteriormente definidas. A clonagem molecular acelerou ainda mais a descoberta de novos subtipos de receptores, e sua expressão como proteínas recombinantes facilitou a descoberta de fármacos com seletividade para os subtipos. Receptores diferentes porém relacionados podem, mas não necessitam, apresentar diferentes padrões de seletividade entre os ligandos agonistas ou antagonistas. Quando os ligandos seletivos não são conhecidos, os receptores são mais comumente denominados de *isoformas*, em vez de *subtipos*. Os subtipos de receptores podem exibir diferentes mecanismos de emissão de sinal. Por exemplo, os receptores muscarínicos M_1 e M_3 ativam a G_q para iniciar a sinalização Ca^{2+} , e os receptores muscarínicos M_2 e M_4 ativam a G_i para ativar outras vias de sinalização. A diferenciação entre as classes e os subtipos de receptores é, no entanto, frequentemente arbitrária e/ou histórica. Os receptores α_1 , α_2 e β -adrenérgicos diferem entre si tanto na seletividade entre os fármacos como em sua escolha dos transdutores da proteína G (G_i , G_q e G_s , respectivamente), no entanto α e β são consideradas classes de receptores e α_1 e α_2 são considerados subtipos. As isoformas dos receptores α_{1A} , α_{1B} e α_{1C} pouco diferem em suas propriedades bioquímicas; o mesmo é quase verdadeiro para os subtipos β_1 , β_2 e β_3 .

As diferenças farmacológicas entre os subtipos de receptores são exploradas terapêuticamente mediante o desenvolvimento e o uso de fármacos seletivos para os receptores. Esses fármacos podem ser utilizados para produzir diferentes respostas em um único tecido quando os subtipos de receptores iniciam diferentes sinais intracelulares, ou podem servir para modular diferencialmente tipos distintos de células ou tecidos que expressam um ou outro subtipo de receptor. Aumentar a seletividade de um fármaco entre os tecidos ou as respostas produzidas em um único tecido pode determinar se os benefícios terapêuticos do fármaco sobrepujam seus efeitos indesejados.

A pesquisa de novos receptores pela biologia molecular foi muito além da busca de isoformas de receptores conhecidos, até a descoberta de centenas de genes de receptores humanos completamente novos. Muitos desses receptores podem ser atribuídos a famílias conhecidas com base na sua sequência, e suas funções podem ser confirmadas por ligandos apropriados. No entanto, muitos são "órfãos", designação dada aos receptores cujos ligandos são desconhecidos. A descoberta dos ligandos endógenos e das funções fisiológicas de receptores órfãos é altamente esperada para levar a novos fármacos que possam modular estados patológicos atualmente intratáveis.

A descoberta de numerosas isoformas de receptores levanta a questão de sua importância ao organismo, particularmente quando seus mecanismos de sinalização e sua especificidade para ligandos endógenos são indiferenciáveis. Talvez essa multiplicidade de genes facilite a expressão independente, específica para determinadas células e controlada no tempo de receptores, segundo o desenvolvimento de necessidades do organismo. Independentemente de suas implicações mecânicas (ou ausência delas), a descoberta de isoformas seletivas de ligandos pode melhorar consideravelmente nosso direcionamento para um alvo dos fármacos terapêuticos.

Ações de fármacos não mediadas por receptores

Se restringirmos a definição de receptores a macromoléculas, então pode-se dizer que diversos fármacos não atuam propriamente em receptores. Alguns fármacos se ligam especificamente a pequenas moléculas ou íons encontrados normal ou anormalmente no corpo. Um exemplo é a neutralização terapêutica do ácido gástrico por uma base (antiácido). Outro exemplo é o uso de mesna, um radical livre removedor rapidamente eliminado pelos rins, para se ligar a metabólitos reativos associados a alguns quimioterápicos antineoplásicos, minimizando assim seus efeitos indesejáveis no

trato urinário (ver Cap. 52). Outros agentes agem de acordo com efeitos coligativos sem a necessidade de uma estrutura química altamente específica. Por exemplo, alguns compostos relativamente benignos, como o manitol, podem ser administrados em quantidades suficientes para aumentar a osmolaridade de vários líquidos corporais e assim causar alterações apropriadas na distribuição da água (ver Cap. 29). Dependendo do agente e da via de administração, esse efeito pode ser explorado para promover diurese, catarse, expansão do volume circulante no compartimento vascular ou redução do edema cerebral.

Alguns fármacos que são análogos estruturais de químicos biológicos normais podem ser incorporados pelos componentes celulares e desse modo alterar sua função, propriedade denominada "mecanismo de incorporação falsa", que tem sido particularmente útil com os análogos de pirimidinas e purinas que podem ser incorporados aos ácidos nucleicos; esses fármacos têm utilidade clínica no tratamento antiviral e na quimioterapia antineoplásica (ver Caps. 50 e 52).

QUANTIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR E EFEITO PRODUZIDO

Farmacologia dos receptores

O principal objetivo da farmacologia dos receptores é o de compreender e quantificar os efeitos dos agentes químicos (fármacos) nos sistemas biológicos. Isso é importante no quadro terapêutico porque os fármacos são quase sempre utilizados terapêuticamente em sistemas diferentes daqueles nos quais foram descobertos e testados. Os sistemas biológicos interpretam os efeitos dos fármacos de modos diferentes, e as interpretações podem ser confusas. O que é necessário é uma escala padronizada da atividade dos fármacos, que transcenda os sistemas biológicos e possa ser utilizada para prever os efeitos do fármaco em todos os sistemas. A farmacologia dos receptores tenta fornecer as ferramentas para alcançar esse objetivo.

O uso básico da farmacologia dos receptores é a curva de dose-resposta, uma ilustração do efeito observado de um fármaco em função de sua concentração no compartimento receptor. A Fig. 2.4A mostra uma curva típica de dose resposta; ela alcança um valor assintótico máximo quando o fármaco ocupa todos os locais de receptores. A faixa de concentrações necessária para ilustrar totalmente a relação dose-resposta costuma ser muito larga para ser útil no formato mostrado na Fig. 2.4A. A maioria das curvas de dose-resposta é então colocada em gráfico com o logaritmo da concentração no eixo x (ver Fig. 2.4B). As curvas de dose-resposta possuem três propriedades básicas: limiar, inclinação e assíntota máxima, parâmetros que caracterizam e quantificam a atividade do fármaco.

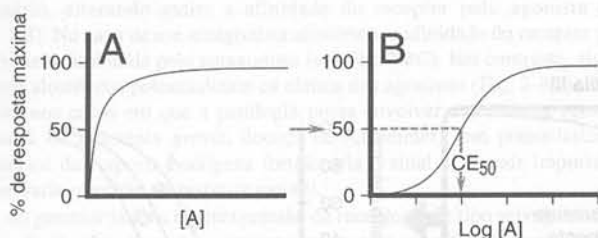


Fig. 2.4 Respostas graduadas (eixo y como percentual de resposta máxima) expressas em função da concentração do fármaco A presente no receptor.

- A forma hiperbólica da curva na parte A da figura se torna sigmoide ao ser colocada em um gráfico com semilogaritmos, como na parte B da figura. A concentração de fármaco que produz 50% da resposta máxima quantifica a atividade do fármaco, sendo denominada CE_{50} (concentração eficaz para 50% de resposta).

Em geral, os fármacos podem fazer duas coisas com os receptores: (1) se ligar a eles e (2) possivelmente alterar seu comportamento com relação ao sistema da célula hospedeira. A primeira função é governada pela propriedade química de *afinidade*, regida pelas forças químicas que promovem a associação do fármaco com o receptor. A segunda é governada por uma quantidade denominada *eficácia*. A eficácia é a informação codificada na estrutura química de um fármaco que promove a alteração do receptor quando o fármaco está ligado. Historicamente, a eficácia tem sido tratada operacionalmente como uma constante proporcional que quantifica a extensão das alterações funcionais transmitidas ao receptor pela ligação do fármaco.

Teoria clássica dos receptores. A teoria de ocupação dos receptores, na qual admite-se que a resposta se origina de um receptor ocupado por um fármaco, se baseia na lei de ação das massas, com o acréscimo de constantes de modificação para acomodar os achados experimentais. O agonismo foi descrito pela modificação desse modelo por Ariens (1954), Stephenson (1956) e Furchgott (1966). Stephenson introduziu outro conceito importante, o de *estímulo*, que é o efeito inicial de um fármaco sobre o próprio receptor; o estímulo é então processado pelo sistema para resultar na resposta observável. O antagonismo serviu de modelo para Gaddum (1937, 1957) e Schild (1957) para determinar a afinidade dos antagonistas.

Os componentes básicos da resposta ao fármaco mediada por receptores são mostrados na Fig. 2.5. A afinidade é medida pela constante de dissociação do equilíbrio do complexo fármaco-receptor (denominada K_d); a fração de receptores ocupados pelo fármaco é determinada pela concentração do fármaco e pela K_d , como mostrado (ver Fig. 2.5). A eficácia intrínseca é uma constante de proporcionalidade (denominada ϵ) que define o poder de indução de resposta do fármaco. O produto da ocupação, eficácia intrínseca e número de receptores resulta no número total de estímulos mediados pelos receptores dados pelo sistema. O estímulo é conduzido aos efetores biológicos através de reações bioquímicas para produzir a resposta. Deve-se observar que a eficácia é uma função da ocupação e da função de estímulo-resposta (abrangendo todas as reações bioquímicas que ocorrem para traduzir a ligação do agonista em resposta) e amplifica o estímulo. Desse modo, a localização das curvas de dose-resposta para a resposta é desviada à esquerda

teoria clássica da ocupação dos receptores

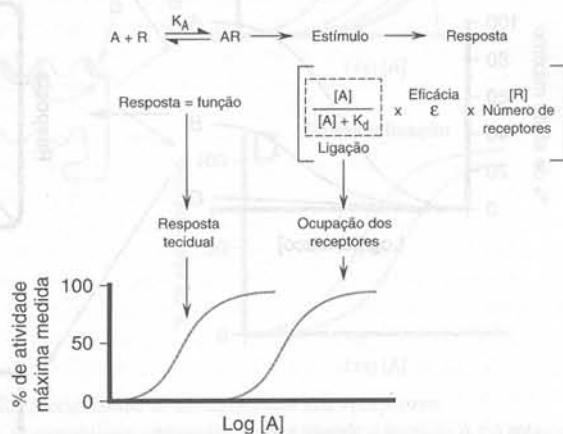


Fig. 2.5 Teoria clássica da ocupação dos receptores.

- O fármaco A se liga a receptor R para formar um complexo AR, o sinal proximal a partir do qual é processado pela célula para produzir uma resposta observável. A ocupação do receptor é dada pelo isoterme de adsorção de Langmuir: $[A]/([A] + K_d)$. A amplitude do sinal para cada receptor ligado é determinada pela eficácia ϵ , que é multiplicada pela concentração de receptor $[R]$ para produzir o estímulo total mediado pelo receptor. Uma cascata de eventos bioquímicos na célula processa esse estímulo para produzir a resposta. A ligação fracionária ao receptor e a resposta final fracionária são mostradas em função da concentração de fármaco, $[A]$.

da curva de ocupação do receptor (Fig. 2.5). Antes de discutir a quantificação dos efeitos da interação fármaco-receptor, vale a pena considerar melhor esse processo de amplificação porque ele pode controlar a resposta observada a um fármaco.

Transmissão do estímulo receptor pelo tecido-alvo. A ativação de um receptor por um fármaco pode ser concebida com um sinal inicial que é a seguir amplificado pela célula. Diferentes células têm diferentes propriedades de amplificação; desse modo, um sinal fraco de um receptor pode não produzir respostas visíveis em um tipo de célula e um sinal poderoso em outro. As propriedades de amplificação da célula (denominadas *capacidade de estímulo-resposta*) controlam o resultado observado da interação fármaco-receptor, como mostrado na Fig. 2.6 para três fármacos hipotéticos e três tipos diferentes de células. Na célula I, que amplifica o estímulo de modo relativamente fraco, o fármaco A produz uma resposta tecidual total e seria classificado como agonista total. O fármaco B produz uma resposta tecidual parcial (submáxima) e seria um agonista parcial. O fármaco C não produz resposta, mas no entanto ocupa o receptor e, por conseguinte, faria antagonismo aos efeitos do fármaco A ou B; seria denominado antagonista. Quando os mesmos fármacos são testados na célula II, que possui um mecanismo de estímulo-resposta com um acoplamento mais eficiente, o fármaco A permanece como agonista total, o fármaco B se torna um agonista total, e o fármaco C, que apresentava eficácia insuficiente para causar uma resposta fisiológica na célula I, agora é um agonista parcial. As propriedades dos fármacos não foram alteradas; apenas a eficiência do sistema de sinalização mudou. Desse modo, a classificação dos fármacos também muda. O fármaco B vai de

agonista parcial para agonista total e o fármaco C vai de antagonista para agonista parcial. Tal evolução continua quando esses fármacos são testados na célula III, que tem um mecanismo de sinalização ainda mais eficiente. Agora todos os fármacos agem como agonistas totais (Fig. 2.6). Esse exemplo ilustra a falácia potencial de classificar os fármacos com base no que fazem em vez de no que são. O que os fármacos fazem depende do receptor e de suas proteínas de sinalização associadas; a classificação pela amplitude do efeito fisiológico pode ser seriamente equivocada quando os fármacos são testados em uma forma celular para uso terapêutico em outra. A alternativa é classificar os fármacos de acordo com a amplitude de suas duas propriedades moleculares: afinidade pelo receptor e eficácia quando ligados. Pela quantificação dessas propriedades independentemente dos sistemas, a atividade do fármaco pode ser prevista em todos os sistemas, contanto que se conheça a identidade do receptor.

Quantificando o agonismo. Os fármacos possuem duas propriedades observáveis nos sistemas biológicos: potência e amplitude de efeito (ao produzir uma resposta biológica). A potência é controlada por quatro fatores: dois relacionados com o sistema biológico que contém os receptores (densidade do receptor e eficiência dos mecanismos de estímulo-resposta do tecido) e dois relacionados com a interação do fármaco com seu receptor (afinidade e eficácia). Quando a potência relativa de dois agonistas de igual eficácia é medida no mesmo sistema biológico, os efeitos de sinalização a jusante são cancelados e a comparação produz uma medida relativa da afinidade e da eficácia dos 2 agonistas (ver Fig. 2.7A). Desse modo, a medida das razões da potência dos agonistas é um método de medir a capacidade de

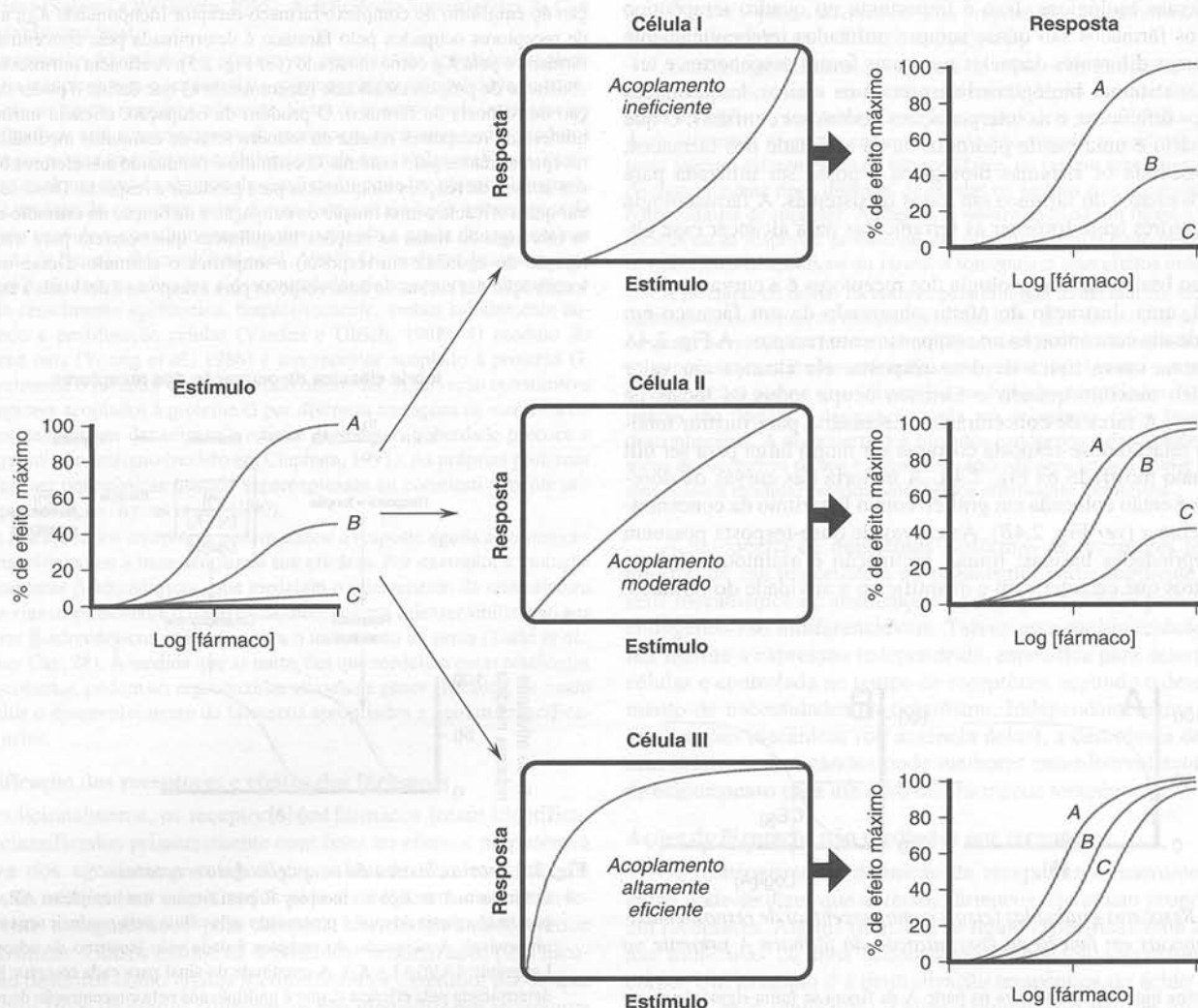


Fig. 2.6 Diferentes eficiências no processamento celular de estímulo-resposta podem produzir diferentes níveis de respostas para três agonistas com eficácias diferentes.

• Consultar o texto para mais detalhes.

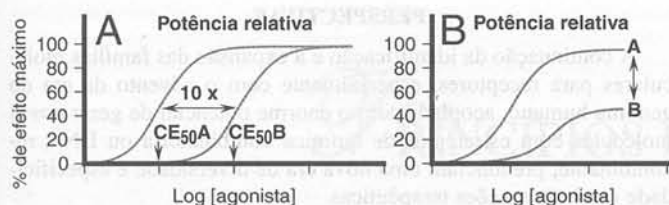


Fig. 2.7 Duas maneiras de quantificar o agonismo.

- A. A potência relativa de dois agonistas, quando obtida nos mesmos tecidos, é uma função de suas afinidades relativas e eficácias intrínsecas. B. Nos sistemas nos quais os dois fármacos não produzem ambas as mesmas respostas máximas características do tecido, a resposta máxima observada é uma função não-linear de suas eficácias intrínsecas relativas.

diferentes agonistas de induzir uma resposta em um sistema de teste e de prever uma atividade comparável em outro. Outro método de avaliar a atividade agonista é comparar as assíntotas máximas em sistemas nos quais os agonistas não produzem uma resposta máxima do sistema (Fig. 2.7B). A vantagem de utilizar a máxima é que essa propriedade só depende da eficácia, enquanto a potência é uma função mista da afinidade e da eficácia.

Quantificando o antagonismo. Os padrões característicos do antagonismo estão associados a certos mecanismos de bloqueio dos receptores. Um é o antagonismo competitivo simples, no qual um fármaco sem eficácia intrínseca mas com afinidade compete com o agonista pelo local de ligação. O padrão característico de tal antagonismo é a produção dependente da concentração de um desvio paralelo para a direita da curva de dose-resposta do agonistas, sem alteração da resposta assintótica máxima (Fig. 2.8A). A magnitude do desvio à direita da curva depende apenas da concentração do antagonista e de sua afinidade pelo receptor. A afinidade de um antagonista competitivo pelo seu receptor pode então ser determinada de acordo com sua capacidade dependente da concentração de desviar à direita a curva de dose-resposta de um agonista, como observado pela primeira vez por Schild (1957). Deve-se notar que um agonista parcial pode competir de modo semelhante com um agonista "total" pela ligação ao receptor. No entanto, concentrações crescentes de um agonista parcial irão inibir a resposta em nível finito característico da eficácia intrínseca do fármaco; um antagonista competitivo irá reduzir a resposta a zero. Os agonistas parciais podem assim ser utilizados terapêuticamente para tamponar uma resposta pela inibição da estimulação indesejada sem abolir completamente o estímulo do receptor.

Um antagonista pode se dissociar tão lentamente do receptor a ponto de apresentar uma ação essencialmente irreversível. Em tais circunstâncias, a resposta máxima ao agonista será deprimida em algumas concentrações do antagonista (Fig. 2.8B). De modo operacional, isso se refere ao *antagonismo não-competitivo*, embora o mecanismo de ação molecular não possa na verdade ser inequivocamente inferido a partir do efeito. Um antagonista irreversível competindo pelo mesmo local de ligação que o agonista também pode produzir o padrão de antagonismo mostrado na Fig. 2.8B.

O antagonismo não-competitivo pode ser produzido por outro tipo de fármaco, denominado *antagonista alostérico*. Esse tipo de fármaco produz seu efeito se ligando a um local no receptor diferente do local do agonista primário, alterando assim a afinidade do receptor pelo agonista (ver Fig. 2.8). No caso de um antagonista alostérico, a afinidade do receptor pelo agonista é diminuída pelo antagonista (ver Fig. 2.8C). Em contraste, alguns efeitos alostéricos potencializam os efeitos dos agonistas (Fig. 2-8D). Deste modo, nos casos em que a patologia possa envolver um sistema agonista falho (i. e., *miastenia gravis*, doença de Alzheimer), um potencializador alostérico da resposta endógena fortalecerá o sinal e, o mais importante, preservará o padrão da resposta natural.

Ao permitir tanto a hiperexpressão de receptores de tipo selvagem como a criação (e a descoberta) de receptores mutantes constitutivamente ativos, a tecnologia da genética molecular facilitou o estudo de uma nova classe de antagonistas funcionais, os agonistas inversos. Como já foi dito, os receptores podem adotar espontaneamente conformações ativas que produzem uma resposta celular. A fração de receptores não ocupados na conformação ativa geralmente é muito baixa para permitir a observação de sua atividade independente do agonista, mas essa atividade pode ser rapidamente observada quando o receptor é expresso de modo heterólogo em altos níveis ou quando a mutação desvia o equilíbrio conformacional em direção à forma ativa.

Nesses casos, o tecido se comporta como se houvesse um agonista presente, e um antagonista competitivo convencional não exerce efeito algum. No entanto, como os agonistas inversos se ligam seletivamente à forma inativa do receptor e desviam o equilíbrio conformacional em direção ao estado inativo, estes agentes são capazes de inibir a sinalização independente de agonistas ou constitutiva. Nos sistemas que não são constitutivamente ativos, os agonistas inversos se comportarão exatamente como antagonistas competitivos, o que explica em parte porque as propriedades dos agonistas inversos e os números desses agentes descritos previamente como antagonistas competitivos não foram apreciados até recentemente.

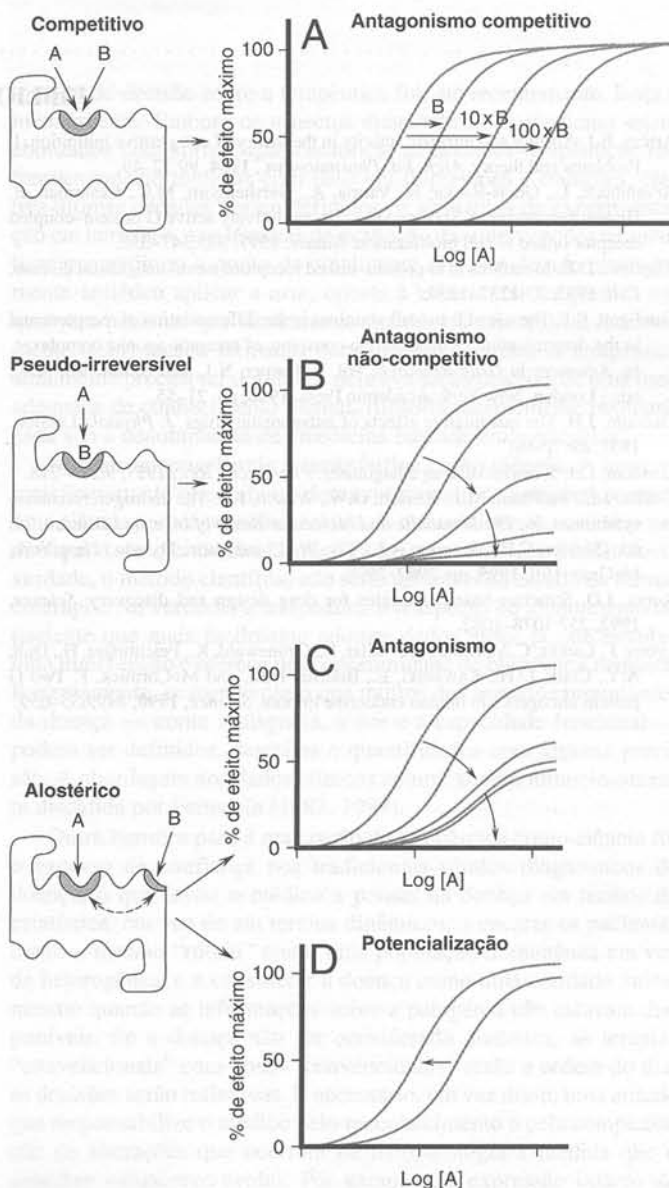


Fig. 2.8 Mecanismos de antagonismo nos receptores.

- A. O antagonismo competitivo ocorre quando o agonista A e o antagonista B competem pelo mesmo local de ligação no receptor. As curvas de resposta para o agonista se desviam para a direita, de maneira relacionada com a concentração, pelo antagonista de modo que a CE₅₀ do agonista aumenta de modo linear com a concentração do antagonista. B. Se o antagonista se liga no mesmo local que o agonista, mas o faz de modo irreversível ou pseudo-irreversível (dissociação lenta sem ligação covalente), causa um desvio da curva dose-resposta para a direita, com redução da resposta máxima. Os efeitos alostéricos ocorrem quando o ligando B se liga a um local diferente no receptor ou para inibir a resposta (ver C) ou para potencializar a resposta (ver D). Esse efeito é saturável; a inibição alcança um valor limite quando o local alostérico está inteiramente ocupado.

Não se sabe até que ponto a atividade constitutiva do receptor é um fenômeno de importância patológica e portanto não está claro até que ponto o agonismo inverso é uma propriedade de relevância terapêutica. No entanto, em alguns casos, a preferência de um agonista inverso sobre um antagonista competitivo é evidente. Por exemplo, o herpesvírus humano KSHV codifica um receptor de quimiocina constitutivamente ativo que gera um segundo mensageiro e dirige o crescimento celular e a replicação viral (Arvanitakis *et al.*, 1997). Sem dúvida, nesse caso um antagonista convencional não seria útil, já que o agonista da quimiocina não está envolvido, e um agonista inverso seria a única intervenção viável.

PERSPECTIVAS

A continuação da identificação e a expansão das famílias moleculares para receptores, especialmente com o advento da era do genoma humano, acoplada com o enorme potencial de gerar novas moléculas com estratégias de química combinatória ou DNA recombinante, prenunciam uma nova era de diversidade e especificidade nas intervenções terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

- Ariens, E.J. Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. I. Problems and theory. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **1954**, 99:32-49.
- Arvanitakis, L., Geras-Raaka, E., Varma, A., Gershengorn, M.C., Cesarman, E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature*, **1997**, 385:347-350.
- Clapham, D.E. Mutations in G protein-linked receptors: novel insights on disease. *Cell*, **1993**, 75:1237-1239.
- Furchgott, R.F. The use of β -haloalkylamines in the differentiation of receptors and in the determination of dissociation constants of receptor-agonist complexes. In, *Advances in Drug Research*, Vol. 3 (Harper, N.J., and Simmonds, A.B., eds.) London, New York, Academic Press, **1966**, pp. 21-55.
- Gaddum, J.H. The quantitative effects of antagonistic drugs. *J. Physiol.*, London, **1937**, 89:7P-9P.
- Gaddum, J.H. Theories of drug antagonism. *Pharmacol. Rev.*, **1957**, 9:211-218.
- Griffin, J.E., McPhaul, M.J., Russell, D.W., Wilson, J.D. The androgen resistance syndromes. In, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. (Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.L., and Valle, D., eds.) New York, McGraw-Hill, **1995**, pp. 2967-2998.
- Kuntz, I.D. Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science*, **1992**, 257:1078-1082.
- Lyons, J., Landis, C.A., Harsh, G., Vallar, L., Grünwald, K., Feichtinger, H., Duh, A.Y., Clark, O.H., Kawasaki, E., Bourne, H.R., and McCormick, F. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science*, **1990**, 249:655-659.
- Mangelsdorf, D.J., Umesono, K., Evans, R.M. The retinoid receptors. In, *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine*, 2nd ed. (Sporn, M.B., Roberts, A.B., and Goodman, D.S., eds.) New York, Raven Press, **1994**, pp. 319-349.
- Ross, E.M. G proteins and receptors in neuronal signaling. In, *An Introduction to Molecular Neurobiology*. (Hall, Z.W., ed.) MA, Sinauer Associates, **1992**, pp. 181-206.
- Schild, H.O. Drug antagonism and pAx. *Pharmacol. Rev.*, **1957**, 9:242-246.
- Schreiber, S.L. Using the principles of organic chemistry to explore cell biology. *Chem. & Eng. News*, **1992**, 70 (43):22-32.
- Spiegel, A.M., and Weinstein, L.S. Pseudohypoparathyroidism. In, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. (Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.L., and Valle, D., eds.) New York, McGraw-Hill, **1995**, pp. 3073-3089.
- Stephenson, R.P. A modification of receptor theory. *Br. J. Pharmacol.*, **1956**, 11:379-393.
- Turki, J., Pak, J., Green, S.A., Martin, R.J., and Liggett, S.B. Genetic polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma: evidence that GLY16 correlates with the nocturnal phenotype. *J. Clin. Invest.*, **1995**, 95:1635-1641.
- Yarden, Y., and Ulrich, A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu. Rev. Biochem.*, **1988**, 57:443-478.
- Young, D., Waitches, G., Birchmeier, C., Fasano, O., Wigler, M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell*, **1986**, 45:711-719.



Fig. 7.7. A graph showing the relationship between the concentration of a ligand (A) and the concentration of a receptor (B).

A (1) represents the binding of a ligand to a receptor, and B (2) represents the dissociation of a receptor-agonist complex. The curves intersect at a point where the concentration of the ligand is equal to the concentration of the receptor. The sigmoidal curve (A) represents the binding of a ligand to a receptor, and the hyperbolic curve (B) represents the dissociation of a receptor-agonist complex. The curves intersect at a point where the concentration of the ligand is equal to the concentration of the receptor.

PRINCÍPIOS DA TERAPÊUTICA

Alan S. Nies

As regras que governam o desenvolvimento de novos fármacos evoluíram no último século para garantir a segurança e a eficácia de novos medicamentos para a população. A segurança ou a eficácia de um fármaco para um paciente nunca é garantida. Como todos os pacientes apresentam diferentes respostas aos fármacos, cada consulta deve ser considerada como um experimento com uma hipótese que pode ser testada. As bases científicas das hipóteses derivam do banco de dados gerados a partir de ensaios clínicos controlados durante o desenvolvimento do fármaco e da experiência obtida após a comercialização. Devem ser estabelecidos objetivos bem definidos antes do tratamento. Esses objetivos podem ser clínicos, como a redução da febre ou da dor, ou podem ser marcadores substitutos, como a redução do colesterol sérico ou da pressão arterial, que se correlacionam com o desfecho clínico. A individualização do tratamento para um determinado paciente exige um conhecimento básico de farmacocinética e farmacodinâmica. Muitos fatores podem influenciar a resposta de dado paciente a um fármaco, inclusive sua idade, doenças nos órgãos de eliminação (rim, fígado), o uso concomitante de outros fármacos, alimentos e agentes químicos (interações medicamentosas), tratamento anterior com o mesmo fármaco ou com fármacos semelhantes (tolerância) e diversos fatores genéticos que podem influenciar a cinética e a toxicidade dos fármacos (farmacogenética). Para um número limitado de fármacos, a monitoração da concentração plasmática do fármaco pode ser útil para controlar a variabilidade farmacocinética. A monitoração da variabilidade farmacodinâmica requer atenção rigorosa às respostas do paciente, utilizando objetivos predefinidos de eficácia e toxicidade aceitáveis. Alguns efeitos adversos são uma extensão do efeito farmacológico do fármaco e muitas vezes são evitáveis se a terapêutica for individualizada. No entanto, outras reações adversas graves estão relacionadas com uma interação do fármaco com variáveis idiossincrásicas do paciente. Quando um fármaco é comercializado pela primeira vez, só foi testado em um número limitado de pacientes bem-definidos. Os efeitos adversos que ocorrem de modo tão comum como em 1 para 1.000 pacientes podem não ser descobertos antes da comercialização, e os casos raros podem não ser descobertos durante vários anos após o fármaco estar no mercado. É da responsabilidade de todos os profissionais de saúde controlar os efeitos dos fármacos após a comercialização e notificar os casos adversos graves que possam estar relacionados com o fármaco para o FDA e/ou o laboratório farmacêutico. No futuro, é provável que as bases genéticas e ambientais da variação interindividual e das raras reações adversas aos fármacos sejam descobertas e que exames de triagem sejam aplicados para individualizar o tratamento e avaliar o risco individual, o que melhoraria a segurança geral da farmacoterapia.

TERAPÊUTICA COMO CIÊNCIA

Há mais de um século, Claude Bernard formalizou os critérios de obtenção de informações válidas na medicina experimental. No entanto, a aplicação desses critérios à terapêutica e ao processo de

tomada de decisão sobre a terapêutica foi, até recentemente, lenta e incongruente. Embora os aspectos diagnósticos da medicina sejam abordados com sofisticação científica, as decisões terapêuticas são frequentemente tomadas com base em impressões e tradições. Nas três últimas décadas, foram definidos os princípios da experimentação em humanos, e as técnicas de avaliação das intervenções terapêuticas progrediram a ponto de atualmente ser considerado absolutamente antiético aplicar a arte, oposta à ciência, da terapêutica em qualquer paciente que diretamente (adulto ou criança) ou indiretamente (feto) receba fármacos para fins terapêuticos. A terapêutica atualmente precisa ser dominada pela avaliação objetiva de uma base adequada de conhecimento factual, filosofia recentemente popularizada sob a denominação de "medicina baseada em evidências".

Barreiras conceituais à terapêutica como ciência. A barreira mais importante que inibiu o desenvolvimento da terapêutica como uma ciência parece ter sido a crença de que as diversas variáveis nas doenças e nos efeitos dos fármacos são incontáveis. Se isso fosse verdade, o método científico não seria aplicável ao estudo da farmacoterapia. Na verdade, a terapêutica é o aspecto do atendimento do paciente que mais facilmente adquire dados úteis, já que envolve uma intervenção e oferece uma oportunidade de observar a resposta. Recentemente, se tornou claro que muitos dos aspectos importantes da doença — como a dispnéia, a dor e a capacidade funcional — podem ser definidos, descritos e quantificados com alguma precisão. A abordagem aos dados clínicos complexos foi minuciosamente discutida por Feinstein (1983, 1999).

Outra barreira para a realização da terapêutica como ciência foi o excesso de confiança nos tradicionais rótulos diagnósticos de doença, o que levou o médico a pensar na doença em termos de estatística, em vez de em termos dinâmicos, a encarar os pacientes como o mesmo "rótulo" como uma população homogênea em vez de heterogênea, e a considerar a doença como uma entidade única, mesmo quando as informações sobre a patogenia não estavam disponíveis. Se a doença não for considerada dinâmica, as terapias "convencionais" com doses "convencionais" serão a ordem do dia; as decisões serão reflexivas. É necessário, em vez disso, uma atitude que responsabilize o médico pelo reconhecimento e pela compensação de alterações que ocorrem na fisiopatologia à medida que o processo subjacente evolui. Por exemplo, a expressão *infarto do miocárdio* se refere à destruição localizada das células miocárdicas causada pela interrupção do suprimento sanguíneo; no entanto, as decisões terapêuticas devem considerar diversas variáveis autonômicas, hemodinâmicas e eletrofisiológicas que mudam em função do tempo, da extensão e da localização do infarto. A incapacidade de levar todas essas variáveis em consideração ao planejar uma manobra terapêutica pode resultar em uma terapia ineficaz para alguns pacientes e expor outros a uma toxicidade evitável. O diagnóstico ou rótulo de uma doença ou síndrome costuma indicar uma gama de causas e desfechos possíveis. As experiências terapêuticas que não conseguem controlar as variáveis conhecidas que afetam o prognóstico resultam em dados ininterpretáveis. Frequentemente, se

não de costume, nem todas as variáveis relevantes são conhecidas. Nesses casos, a resposta a uma intervenção terapêutica pode ser um indício para classificar os parâmetros que contribuem para a resposta e um modo de descobrir as variáveis subjacentes que contribuem para a doença.

Uma terceira barreira conceitual era a noção incorreta de que os dados empíricos são inúteis, porque não são gerados pela aplicação do método científico. O empirismo costuma ser definido como a prática da medicina com base na simples experiência, sem o auxílio da ciência ou o conhecimento dos princípios. As conotações dessa definição são enganadoras; as observações empíricas não precisam ser cientificamente inválidas. Na verdade, os conceitos de terapêutica avançaram muito com o observador clínico fazendo observações rigorosas e controladas dos desfechos de uma intervenção terapêutica. Os resultados, mesmo quando os mecanismos patológicos e suas interações com os efeitos dos fármacos não são conhecidos, são, apesar disso, fundamentais para a tomada de decisões terapêuticas adequadas. Frequentemente, a sugestão inicial de que um fármaco possa ser eficaz para uma afecção surge de rigorosas observações empíricas realizadas enquanto o fármaco está sendo utilizado para outros fins. Os exemplos de observações empíricas válidas que resultaram em novos usos de fármacos incluem o uso da *penicilamina* para tratar a artrite, da *lidocaína* para tratar as arritmias cardíacas, do *propranolol* e da *clonidina* para tratar a hipertensão e do *sildenafil* para a disfunção erétil do homem. Pelo contrário, o empirismo, quando não associado a métodos de observação apropriados e técnicas estatísticas, muitas vezes leva a achados inválidos ou ilusórios.

Ensaios clínicos. A aplicação do método científico à terapêutica experimental é exemplificada por um ensaio clínico bem elaborado e bem conduzido. Os ensaios clínicos formam a base das decisões terapêuticas para todos os médicos, sendo portanto fundamental que os últimos sejam capazes de avaliar os resultados de tais ensaios de modo crítico. Para maximizar a probabilidade de informações úteis resultarem do experimento, as hipóteses testadas do estudo têm de ser claramente definidas, devem ser selecionadas populações homogêneas de pacientes, devem-se encontrar grupos de controle adequados, escolher índices significativos e sensíveis dos efeitos dos fármacos para serem observados, e as observações devem ser convertidas em dados e a seguir em conclusões válidas. A condição *sine qua non* de qualquer ensaio clínico é o seu controle. Podem ser usados muitos tipos diferentes de controles, e a denominação *ensaio clínico controlado* não é sinônimo de *ensaio clínico randomizado*, *duplo-cego*, *controlado por placebo*. A escolha de um grupo de controle apropriado é fundamental para a utilidade final de um experimento, assim como a escolha do grupo do experimento. Embora o ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo seja o mais eficiente para evitar vieses e distribuir as variáveis desconhecidas entre os grupos "em tratamento" e "de controle", não é necessariamente o ideal para todos os estudos. Às vezes é impossível usar esse tipo de projeto para estudar distúrbios raros, distúrbios em pacientes que não podem — por regras, ética ou ambos — ser estudados (p. ex., crianças, fetos ou alguns pacientes com doenças psiquiátricas), ou distúrbios com um desfecho tipicamente fatal (p. ex., raiva); em tais casos, podem-se utilizar controles históricos.

Há várias exigências para a elaboração de ensaios clínicos destinados a testar os efeitos relativos de terapias alternativas. (1) Os *desfechos específicos* da terapia, clinicamente relevantes e quantificáveis têm de ser medidos. Eles podem incluir avaliações subjetivas, importantes para determinar se uma terapia melhora o bem-estar do paciente. A qualidade de vida pode ser avaliada pelo indivíduo que participa do experimento e registrada em tabelas objetivas e incorporada à avaliação de uma terapia (Guyatt *et al.*, 1993). Sempre que possível, desfechos clínicos bem definidos, i. e., sobrevida ou alívio da dor, devem ser utilizados, em vez de desfechos intermediários ou marcadores "substitutos" (Fleming e DeMets, 1996; Bucher *et al.*, 1999).

Um marcador substituto é um sinal clínico ou um exame laboratorial que se correlaciona com o desfecho clínico da doença. Pressão arterial, colesterol sérico, contagem de linfócitos CD4 na síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) e complexos ventriculares prematuros são exemplos de marcadores substitutos que foram utilizados como desfechos em ensaios clínicos. Embora os marcadores substitutos sejam frequentemente úteis para reduzir a duração e o tamanho da amostra de um ensaio clínico, os resultados desses ensaios podem ser enganadores, como demonstrado pelo Ensaio de Supressão da Arritmia Cardíaca (CAST) (Echt *et al.*, 1991), em que os antiarrítmicos *ecanida*, *flecainida* e *morizicina* foram eficazes na supressão de arritmias ventriculares (o marcador substituto) em pacientes após um infarto do miocárdio, mas apesar disso aumentaram a mortalidade. O teste definitivo da eficácia de um medicamento deve continuar sendo o desfecho clínico real. (2) A *acurácia do diagnóstico* e a *gravidade da doença* precisam ser comparáveis entre os grupos comparados; de outro modo, podem ocorrer erros falsos positivos e falsos negativos, o que constitui uma questão especial no desenvolvimento de terapias para síndromes pouco conhecidas, como a fibromialgia e a síndrome de fadiga crônica. (3) As *doses* dos fármacos devem ser escolhidas e individualizadas de modo a permitir que a eficácia relativa seja comparada com a toxicidade equivalente ou a toxicidade relativa seja comparada com a eficácia equivalente. (4) Os *efeitos de placebo*, que ocorrem em grande percentual de pacientes, podem confundir muitos estudos — particularmente aqueles que envolvem respostas subjetivas; os controles têm de levar isso em consideração (Temple, 1997). (5) A *obediência* aos esquemas experimentais deve ser avaliada antes de os participantes serem designados para os grupos experimental ou de controle. A forma como os indivíduos tomam os medicamentos deve ser reavaliada durante a evolução do ensaio. A não-obediência, mesmo quando distribuída de modo aleatório entre os dois grupos, pode provocar baixas estimativas dos verdadeiros benefícios ou das toxicidades potenciais de determinado tratamento. (6) O *tamanho da amostra* deve ser avaliado antes de se iniciar um ensaio clínico, de modo que ele tenha a capacidade de detectar um efeito estatisticamente significativo, caso esse efeito exista de fato. Dependendo de fatores como o prognóstico geral e a variabilidade da doença, e da melhora antecipada e da variabilidade no desfecho ou na toxicidade pelo novo tratamento, podem ser necessários números muito grandes de participantes; de outro modo, a possibilidade de um resultado falso negativo é alta (i. e., não serão encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tratamentos, mesmo que essas diferenças na verdade existam). Pode ser muito difícil determinar se uma nova terapia é ou não equivalente a uma terapia existente sem o uso de placebo. Mesmo com grandes amostras, pode haver incerteza. A menos que haja um efeito significativo da terapia demonstrado de modo coerente em ensaios anteriores, pode ser impossível assegurar que o tratamento convencional ou o novo tratamento tenham um efeito significativo, i. e., sejam melhores do que um suposto placebo, mesmo que os dois tenham mostrado equivalência estatística. (7) As *considerações éticas* podem ser determinantes fundamentais dos tipos de controles que podem ser utilizados e devem ser explicitamente avaliadas (Passamani, 1991). Por exemplo, nos ensaios terapêuticos envolvendo doenças potencialmente fatais para as quais já existe um tratamento eficaz, o uso do placebo é antiético e os novos tratamentos devem ser comparados com o tratamento "convencional".

Os resultados dos ensaios clínicos com novos agentes terapêuticos ou de antigos agentes para novas indicações podem ter graves limitações em termos do que pode ser esperado dos fármacos quando utilizados na prática diária (Feinstein, 1994). Para reduzir a variabilidade, os pacientes candidatos a ensaios clínicos costumam ser selecionados de forma a eliminar doenças coexistentes e tratamento concomitante. Esses ensaios em geral avaliam o efeito de apenas um ou dois fármacos, não dos muitos que podem ser ministrados ao mesmo paciente, ou tomados por ele sob os cuidados de um médico. Os ensaios clínicos são de modo geral realizados com números relativamente pequenos de pacientes durante períodos que podem ser mais curtos que o necessário na prática clínica, e a obediência à prescrição pode ser mais bem controlada que na prática clínica. Tais fatores levam a diversas conclusões inevitáveis:

1. Mesmo que o resultado de um ensaio clínico válido de um fármaco seja inteiramente conhecido, o médico pode apenas

desenvolver uma hipótese sobre o que o fármaco poderia fazer em determinado paciente. Na verdade, o médico usa os resultados de um ensaio clínico para fazer um experimento em cada paciente. Detectar os efeitos previstos e imprevistos e determinar se eles se devem ou não ao(s) fármaco(s) utilizado(s) são responsabilidades importantes dos médicos durante a supervisão de um esquema terapêutico. Se o efeito de um fármaco não for observado em um ensaio clínico, pode ainda ser revelado no contexto da prática clínica. Cerca de metade ou mais dos efeitos, tanto úteis quanto adversos, de fármacos que não foram reconhecidos nos ensaios iniciais formais foram subsequentemente descobertos e descritos por médicos que atuam na prática clínica.

- Se o efeito previsto de um fármaco não tiver ocorrido em um paciente, não significa que não possa ocorrer no paciente em questão ou em outros. Muitos fatores individuais do paciente podem contribuir para a falta de eficácia de um fármaco. Eles compreendem, por exemplo, diagnóstico equivocado, obediência precária do paciente ao esquema, má escolha da dose ou dos intervalos entre as doses, desenvolvimento coincidente de uma doença distinta não diagnosticada que influencia o desfecho, uso de outros agentes que interagem com os fármacos primários anulando ou alterando seus efeitos, variáveis genéticas ou ambientais não detectadas que modificam a doença ou as ações farmacológicas do fármaco, ou terapia não conhecida prescrita por outro médico que trata do mesmo paciente. É igualmente importante, mesmo quando um esquema parece eficaz e inócuo, que o médico não atribua toda a melhora ao esquema terapêutico escolhido, nem assuma que a deterioração do estado do paciente reflete apenas a história natural da doença. Isso é particularmente problemático se o efeito adverso de um fármaco mimetizar uma manifestação comum da doença sendo tratada (p. ex., morte súbita provocada por um antiarrítmico). De modo semelhante, se um efeito indesejado ou tóxico previsto não for observado em determinado paciente, pode ainda ocorrer em outros. Os médicos que utilizam apenas sua própria experiência com um fármaco para tomar decisões sobre seu uso expõem desnecessariamente seus pacientes a um risco injustificado. Por exemplo, simplesmente porque um médico nunca viu um caso de anemia aplásica induzida por cloranfenicol em sua prática clínica, não significa que tal desastre não possa ocorrer; o fármaco ainda deve ser utilizado apenas para suas indicações precisas.

- A terapia racional se baseia em observações que foram criticamente avaliadas. Não é menos fundamental uma abordagem científica ao tratamento de determinado paciente que utilizar essa abordagem ao investigar fármacos em situações de pesquisa. Em ambos os casos, é o paciente quem se beneficia. Tal abordagem pode ser formalizada na prática pela realização de um ensaio controlado randomizado em determinado paciente com sintomatologia clínica estável. Com essa estratégia, um tratamento específico de eficácia incerta pode ser comparado com uma terapia com placebo ou alternativa em um projeto duplo-cego com desfechos bem definidos adaptados ao paciente em questão. O desfecho de um ensaio "n de 1" é imediatamente relevante para o paciente, embora não possa ser aplicado a todos os outros pacientes (Guyatt *et al.*, 1986).

INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Como ficou implícito anteriormente, a terapia como ciência não se aplica simplesmente à avaliação e ao teste de novos fármacos pesquisados em animais e seres humanos. Ela se aplica com igual importância ao tratamento de cada paciente como uma pessoa única. Todos os tipos de terapeutas há muito reconheceram e admitiram que cada paciente mostra uma ampla variabilidade de resposta ao mesmo fármaco ou método terapêutico. Houve progressos na identificação das fontes da variabilidade. Fatores importantes são apresentados na Fig. 3.1; os princípios básicos subjacentes a essas fontes

de variabilidade foram apresentados nos Caps. 1 e 2. A discussão a seguir está relacionada com as estratégias desenvolvidas para lidar com a variabilidade no contexto clínico. (Ver também Apêndice II.)

Considerações farmacocinéticas

As variações inter e inapacientes na distribuição de um fármaco devem ser levadas em consideração ao se escolher um esquema farmacológico. Para determinado fármaco, pode haver ampla variação em suas propriedades farmacocinéticas entre as pessoas. Para alguns fármacos, essa variabilidade responde pela metade ou mais da variação total da resposta final. A importância relativa dos muitos fatores que contribuem para essas diferenças depende em parte do próprio fármaco e de sua via habitual de eliminação. Os fármacos excretados primariamente inalterados pelo rim tendem a apresentar diferenças menores de distribuição entre os pacientes com função renal semelhante que os fármacos inativados pelo metabolismo. Dos fármacos extensamente metabolizados, aqueles com alta depuração metabólica e eliminação pré-sistêmica (de primeira passagem) apresentam acentuadas diferenças na biodisponibilidade, enquanto aqueles com uma biotransformação mais lenta tendem a apresentar a maior variação nas taxas de eliminação entre os indivíduos. Estudos em gêmeos idênticos e não-idênticos revelaram que o genótipo é um determinante muito importante das diferenças nas taxas de metabolismo (Penno e Vesell, 1983). Para muitos fármacos, as variações fisiológicas e patológicas da função orgânica são determinantes fundamentais de sua taxa de distribuição. Por exemplo, a depuração da digoxina e da gentamicina está relacionada com a taxa de filtração glomerular, enquanto a da lidocaína e a do propranolol depende primariamente da taxa de fluxo sanguíneo hepático. O efeito das doenças que acometem o rim ou o fígado é o de prejudicar a eliminação e aumentar a variabilidade da distribuição dos fármacos. Nesses casos, as dosagens das concentrações de fármacos nos líquidos biológicos podem ser utilizadas para auxiliar a individualização do tratamento farmacológico. Como a idade avançada e as doenças renais ou hepáticas também podem alterar a resposta dos tecidos-alvo (p. ex., o cérebro), o médico deve estar atento à possibilidade de um desvio na faixa das concentrações terapêuticas.

Um exame não deve ser realizado simplesmente porque há um teste disponível. Há mais testes de fármacos disponíveis que os que seriam geralmente úteis. As determinações das concentrações de fármacos no sangue, soro ou plasma são particularmente úteis quando critérios bem definidos são preenchidos: (1) tem de haver uma relação demonstrada entre a concentração plasmática de um fármaco

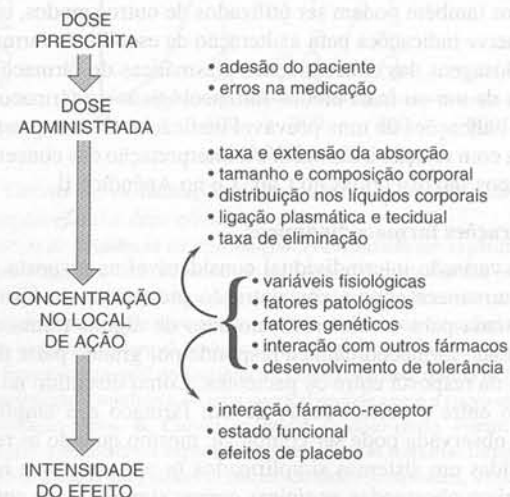


Fig. 3.1 Fatores que determinam as relações entre as doses prescritas do fármaco e o efeito do fármaco. (Modificado de Koch-Weser, 1972.)

co e o efeito terapêutico final desejado e/ou o efeito tóxico que deve ser evitado. (2) Deve haver uma variabilidade interpaciente significativa da distribuição do fármaco (e pouca variação intrapaciente). Caso contrário, as concentrações plasmáticas do fármaco poderiam ser adequadamente previstas somente a partir da dose. (3) Deve haver dificuldade de controle dos efeitos desejados e indesejados do fármaco. Sempre que os efeitos clínicos ou as pequenas toxicidades forem facilmente mensuráveis (p. ex., o efeito de um fármaco na pressão arterial ou na coagulação sanguínea), essas avaliações devem ser preferidas ao se decidir fazer qualquer ajuste de dose do fármaco. No entanto, os efeitos de alguns fármacos em certos casos não são facilmente monitoráveis. Por exemplo, o efeito do Li^+ no distúrbio bipolar pode ser retardado e difícil de quantificar. Para alguns fármacos, a manifestação inicial de toxicidade pode ser grave (p. ex., arritmias induzidas por digitálicos ou convulsões induzidas pela teofilina). Os mesmos conceitos se aplicam a numerosos agentes utilizados para a quimioterapia antineoplásica. Outros fármacos (p. ex., os antiarrítmicos) exercem efeitos tóxicos que mimetizam os sintomas ou sinais da doença tratada. Muitos fármacos são utilizados para a profilaxia de um evento intermitente potencialmente perigoso: os exemplos incluem os anticonvulsivantes e os antiarrítmicos. Em cada um desses casos, a titulação da dose do fármaco pode ser auxiliada pela dosagem das concentrações sanguíneas do fármaco. (4) A concentração de fármaco necessária para produzir efeitos terapêuticos deve ser próxima do valor que provoca toxicidade importante (*ver* adiante). Se tais circunstâncias não se aplicarem, os pacientes podem simplesmente receber a maior dose conhecida necessária para tratar um distúrbio, como se faz habitualmente com a penicilina. No entanto, se houver uma superposição da relação de concentração-resposta para os efeitos desejados e indesejados do fármaco, como é o caso da teofilina, as determinações da concentração plasmática do fármaco podem permitir que a dose seja otimizada. Todos os quatro critérios descritos anteriormente devem ser preenchidos para que a dosagem das concentrações de um fármaco tenha um valor significativo para o ajuste de dose. O conhecimento das concentrações plasmáticas ou urinárias dos fármacos também é particularmente útil para a detecção de falhas terapêuticas por falta de obediência do paciente a um esquema ou para a identificação dos pacientes com extremos inesperados da taxa de distribuição do fármaco.

Os testes de fármacos para auxiliar o médico a obter a concentração almejada do fármaco no sangue ou no plasma (i. e., “o alvo” da dose) são outro exemplo para o uso de um objetivo intermediário ou substituto da terapia, em vez do objetivo clínico final. Os marcadores substitutos também podem ser utilizados de outros modos, um deles o de fornecer indicações para a alteração da escolha da farmacoterapia. As dosagens das concentrações plasmáticas do fármaco e/ou as dosagens de um ou mais efeitos farmacológicos do fármaco podem fornecer indicações de uma provável ineficácia. Outras questões importantes com relação à dosagem e à interpretação das concentrações de fármacos são discutidas no Cap. 1 e no Apêndice II.

Considerações farmacodinâmicas

Uma variação interindividual considerável na resposta aos fármacos permanece após a concentração plasmática do fármaco ter sido ajustada para o valor-alvo; no caso de alguns fármacos, essa variabilidade farmacodinâmica responde por grande parte da variação total da resposta entre os pacientes. Como discutido no Cap. 2, a relação entre a concentração de um fármaco e a amplitude da resposta observada pode ser complexa, mesmo quando as respostas são medidas em sistemas simplificados *in vitro*, embora habitualmente sejam observadas as típicas curvas sigmóides de concentração-efeito (*ver* Cap. 2). No entanto, quando os fármacos são administrados para os pacientes, não há uma relação característica única

entre a concentração plasmática do fármaco e o efeito medido; a curva de concentração-efeito pode ter concavidade superior, inferior, ser linear, sigmóide ou em forma de U invertido. Além disso, a relação concentração-efeito pode estar distorcida se a resposta medida for composta por vários efeitos, como a alteração da pressão arterial provocada por uma associação de efeitos cardíacos, vasculares e reflexos. No entanto, uma curva de concentração-efeito composta desse modo pode ser resolvida em curvas mais simples para cada um de seus componentes. Essas relações concentração-efeito simplificadas, independentemente de sua forma exata, podem ser encaradas como tendo quatro características variáveis: potência, inclinação, eficácia máxima e variação individual, ilustradas na Fig. 3.2 para uma curva comum sigmóide de dose-efeito em log.

Potência. A localização da curva de concentração-efeito ao longo do eixo de concentração é expressão da *potência* de um fármaco. Embora freqüentemente relacionada com a dose necessária de um fármaco para produzir um efeito, a potência é mais corretamente relacionada com a concentração plasmática do fármaco para se aproximar mais da situação dos sistemas isolados *in vitro* e evitar os fatores complicadores das variáveis farmacocinéticas. Embora a potência evidentemente altere a dose do fármaco, a potência em si é relativamente pouco importante na utilização clínica dos fármacos, contanto que a dose adequada possa ser administrada de modo conveniente e não haja toxicidade relacionada com a estrutura química do fármaco, em vez de seus mecanismos. Não há justificativa para a concepção de que fármacos mais potentes sejam melhores agentes terapêuticos. No entanto, se o fármaco deve ser administrado por absorção transdérmica, é necessário um fármaco muito potente, já que a capacidade de absorção de fármacos da pele é limitada.

Eficácia máxima. O efeito máximo produzido por um fármaco é sua *eficácia máxima* ou *clínica* (que está relacionada com, mas não é exatamente o mesmo que o termo *eficácia* discutido no Cap. 2). A eficácia máxima é determinada principalmente pelas propriedades do fármaco e por seu sistema receptor-efetor, sendo refletida no platô da curva de concentração-efeito. No entanto, no uso clínico, a dose de um fármaco pode ser limitada por efeitos indesejados e a verdadeira eficácia máxima do fármaco pode não ser alcançável. A eficácia máxima de um fármaco é claramente uma característica fundamental — de importância clínica muito maior do que sua potência. Além do mais, essas duas propriedades não estão relacionadas e não devem ser confundidas. Por exemplo, embora alguns diuréticos tiazídicos tenham potência semelhante ou maior do que a furosemida, um diurético de alça, a eficácia máxima da furosemida é consideravelmente maior.

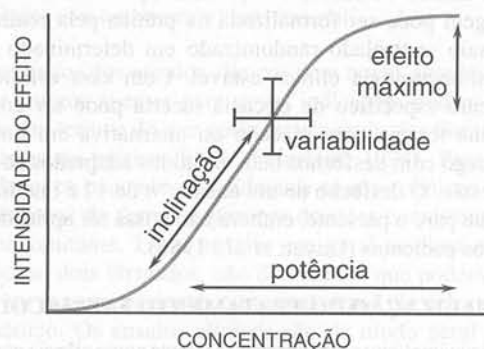


Fig. 3.2 A relação concentração-efeito em log.

- Curva representativa de concentração-efeito em log, ilustrando suas quatro variáveis típicas. Aqui, o efeito é medido em função de uma concentração plasmática de fármaco crescente. Relações semelhantes também podem ser colocadas em gráficos em função da dose de fármaco administrada. Esses gráficos são denominados curvas de dose-efeito. (*Consultar* o texto para uma abordagem mais detalhada.)

Inclinação. A inclinação da curva de concentração-efeito reflete o mecanismo de ação de um fármaco, incluindo a forma da curva que descreve a ligação do fármaco ao seu receptor (ver Cap. 2). O declive da curva dita a faixa de doses úteis para se obter um efeito clínico. Fora esse fato, a curva de concentração-efeito tem utilidade mais teórica que prática.

Variabilidade biológica. Indivíduos diferentes variam na amplitude de sua resposta à mesma concentração de um único fármaco ou a fármacos semelhantes após a correção apropriada das diferenças de potência, eficácia máxima e inclinação. Na verdade, um mesmo indivíduo pode nem sempre responder do mesmo modo à mesma concentração de um fármaco. A curva de concentração-efeito se aplica apenas a um único indivíduo em dado momento, ou a uma média individual. A interseção mostrada na Fig. 3.2 indica que irá ocorrer um efeito de intensidade variável em diferentes indivíduos com determinada concentração de um fármaco, ou que é necessária uma faixa de concentrações para produzir um efeito de intensidade específica em todos os pacientes.

Foram feitas tentativas de definir e medir a “sensibilidade” individual aos fármacos no contexto clínico, tendo-se conseguido progressos na compreensão de alguns determinantes de sensibilidade a fármacos que agem em certos receptores. Por exemplo, a resposta aos agonistas do receptor β -adrenérgico pode variar devido a doença (p. ex., tireotoxicose ou insuficiência cardíaca) ou à administração anterior de agonistas ou antagonistas β -adrenérgicos capazes de promover alterações nas concentrações dos receptores β -adrenérgicos e/ou acoplamento do receptor aos seus sistemas efetores (Iaccarino *et al.*, 1999; ver também Cap. 10). Os receptores não são componentes estáticos da célula; estão em estado dinâmico, influenciados por fatores tanto endógenos como exógenos.

Curva de concentração-percentual ou quântica de concentração-efeito. A concentração de um fármaco que produz um efeito específico em um único paciente é denominada *concentração efetiva individual*. Esta é uma resposta *quântica*, já que o efeito definido está presente ou ausente. As concentrações efetivas individuais geralmente são distribuídas em modo logarítmico normal, o que significa que uma curva de variação normal é o resultado da colocação em gráficos de logaritmos da concentração contra a frequência de pacientes que obtêm o efeito definido (Fig. 3.3A). A distribuição cumulativa da frequência de indivíduos que obtêm o efeito definido em função da concentração de fármaco é a *curva de concentração-percentual* ou a *curva quântica de concentração-efeito*. Esta curva se assemelha à forma sigmóide da curva de concentração-efeito graduada discutida anteriormente (Fig. 3.2), mas a inclinação da curva de concentração-percentual é expressão da variabilidade farmacodinâmica na população, em vez de uma expressão da faixa de concentração de um limiar de efeito máximo no paciente individual.

A dose necessária de fármaco para produzir um efeito específico em 50% da população é a *dose efetiva mediana*, abreviada como DE_{50} (Fig. 3.3B). Em estudos pré-clínicos de fármacos, a *dose letal mediana* determinada em animais de laboratório é abreviada como DL_{50} . A razão entre a DL_{50} e a DE_{50} é uma indicação do *índice terapêutico*, que é a afirmação de quão *seletivo* o fármaco é na produção de seus efeitos desejados *versus* [efeitos] adversos. Nos estudos clínicos, a dose, ou de preferência a concentração, de um fármaco necessária para produzir efeitos tóxicos pode ser comparada à concentração necessária para os efeitos terapêuticos na população para avaliar o índice terapêutico clínico. No entanto, como a variação farmacodinâmica na população pode ser acentuada, a concentração ou a dose de fármaco necessária para produzir um efeito terapêutico na maior parte da população geralmente irá se sobrepor à concentração necessária para causar toxicidade em parte da população, mesmo que o índice terapêutico do fármaco para determinado paciente seja grande. Do mesmo modo, as curvas de concentração-

percentual de eficácia e toxicidade não precisam ser paralelas, acrescentando maior complexidade à determinação do índice terapêutico em pacientes. Finalmente, *nenhum fármaco produz um único efeito* e, dependendo do efeito medido, o índice terapêutico do fármaco irá variar. Por exemplo, é necessária muito menos codeína para a supressão da tosse que para o controle da dor em 50% da população e assim a margem de segurança, seletividade ou índice terapêutico da codeína é muito maior como antitussígeno que como analgésico.

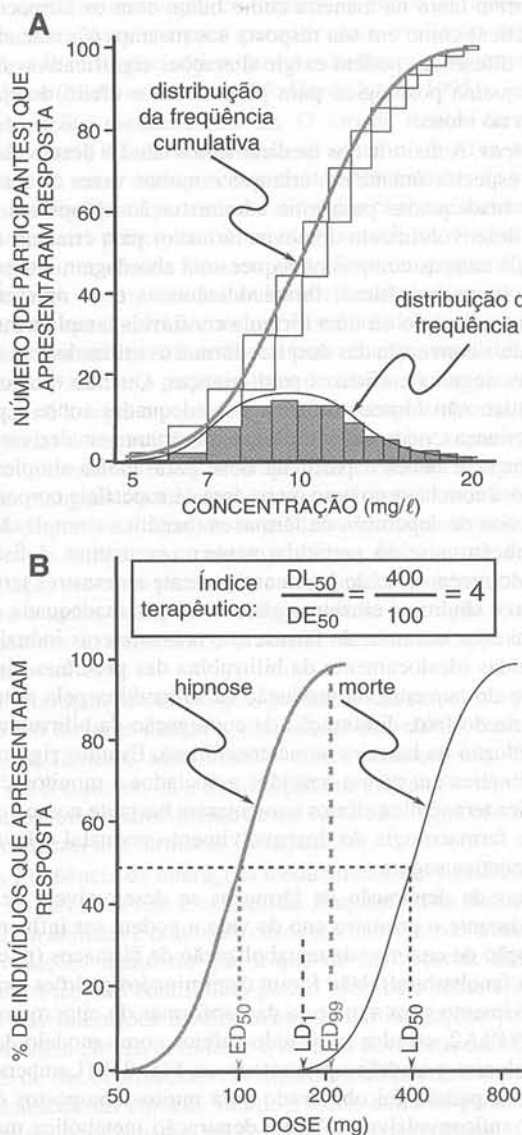


Fig. 3.3 Curvas de distribuição de frequência e curvas quânticas de concentração-efeito e dose efeito.

- **A.** Curvas de frequência de distribuição. Foi realizado um experimento com 100 participantes, determinando-se a concentração plasmática efetiva que resultava em resposta quântica para cada indivíduo. O número de participantes que precisaram de cada dose está no gráfico, dando uma frequência de distribuição logarítmica normal (colunas cinzas). As colunas brancas demonstram que a frequência normal de distribuição, quando somada, resulta na frequência de distribuição cumulativa — uma curva sigmóide que é a curva quântica de concentração-efeito.
- **B.** Curvas quânticas de dose-efeito. Foram injetadas várias doses de sedativos-hipnóticos em animais e as respostas foram determinadas e colocadas em gráfico. O cálculo do índice terapêutico, a razão entre a DL_{50} e a DE_{50} , é uma indicação de quão seletivo é o fármaco na produção de seus efeitos desejados com relação à sua toxicidade. (Consultar o texto para explicações adicionais.)

Outros fatores que alteram o resultado terapêutico

Foi discutida a variação dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que respondem por grande parte da necessidade de individualizar a terapia. Outros fatores, listados na Fig. 3.1, também devem ser considerados como potenciais determinantes do sucesso ou fracasso do tratamento. A apresentação a seguir serve como uma introdução a esses temas, alguns dos quais também são discutidos no Cap. 1 e no Apêndice II.

Idade. A maioria dos fármacos é desenvolvida e testada em adultos jovens e de meia-idade. Em cada extremo etário, os indivíduos diferem tanto na maneira como lidam com os fármacos (farmacocinética) como em sua resposta aos mesmos (farmacodinâmica). Tais diferenças podem exigir alterações significativas na dose ou no esquema posológico para produzirem o efeito desejado no jovem ou no idoso.

Crianças. A maioria dos medicamentos não foi desenvolvida ou avaliada especificamente em crianças e muitas vezes as apresentações são inadequadas para uma administração apropriada. Desse modo, o desenvolvimento de novos fármacos para crianças e o uso racional de antigos compostos requer uma abordagem integrada de questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de apresentação. Não há um princípio ou uma fórmula confiáveis, amplamente aplicáveis para a conversão das doses de fármacos utilizados em adultos para doses seguras e eficazes para crianças. Quando o laboratório farmacêutico não fornece informações adequadas sobre a posologia para crianças, pode haver um risco importante em derivar a dose para crianças e bebês a partir da dose para adulto simplesmente reduzindo-a com base no peso ou na área de superfície corporal. Em geral, as vias de depuração de fármacos (hepática e renal) são limitadas no recém-nascido, particularmente no prematuro. A fisiologia peculiar do recém-nascido levou antigamente a desastres terapêuticos, como a síndrome cinzenta (glicuronidação inadequada do clorfenfenol com acúmulo do fármaco) e o *kernicterus* induzido por sulfonamidas (deslocamento da bilirrubina das proteínas plasmáticas diante do aumento da produção de bilirrubina pela renovação eritrocitária do feto, diminuição da conjugação da bilirrubina, acidose e redução da barreira hematoencefálica). Estudos rigorosos da farmacocinética em recém-nascidos associados a monitoração farmacológica terapêutica clínica aumentaram bastante nosso conhecimento da farmacologia do desenvolvimento neonatal e levaram a uma terapêutica segura.

As vias de depuração de fármacos se desenvolvem de modo variável durante o primeiro ano de vida e podem ser influenciadas pela indução de enzimas de metabolização de fármacos (p. ex., exposição a fenobarbital). Não foram determinados padrões exatos de desenvolvimento para a maioria das isoformas do citocromo P450. Para a CYP1A2, estudos utilizando cafeína como modelo de substrato revelaram o padrão apresentado na Fig. 3.4 (Lambert *et al.*, 1986). Esse padrão foi observado para muitos compostos (p. ex., teofilina, anticonvulsivantes) cuja depuração metabólica muito limitada no recém-nascido amadurece durante o primeiro ano de vida (embora com considerável variabilidade interindividual e das vias metabólicas), alcançando por fim valores de depuração ajustados ao peso que excedem os encontrados em adultos. Na puberdade, a depuração começa a diminuir, mais cedo nas meninas que nos meninos, até chegar aos níveis dos adultos. Os mecanismos que regulam essas alterações do desenvolvimento são incertos, e provavelmente outras vias de depuração de fármacos amadurecem seguindo padrões diferentes (deWildt *et al.*, 1999). O ponto crítico é que, nos momentos de alteração fisiológica (prematuro, neonato, na puberdade), alterações fundamentais na farmacocinética são prováveis, a variabilidade provavelmente será maior (tanto para o mesmo paciente durante o tempo como entre os pacientes) e o ajuste de dose, muitas vezes auxiliado pela monitoração farmacológica terapêutica

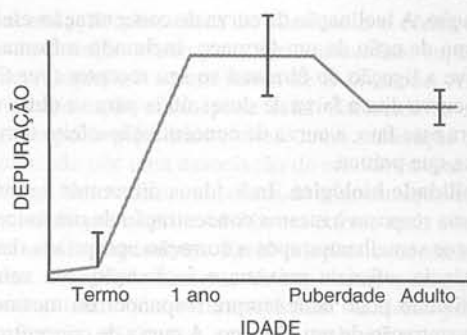


Fig. 3.4 Alterações representativas do desenvolvimento na depuração de fármacos.

para os fármacos com baixos índices terapêuticos, se torna fundamental para uma terapêutica segura e eficaz. O neonato com 7 dias pode ser muito diferente em termos farmacocinéticos do mesmo paciente ao nascer e as doses que eram apropriadas para uma criança de 10 anos, com base no ajuste pelo peso corporal, podem levar à superdosagem para o mesmo paciente aos 14 anos de idade.

As diferenças farmacodinâmicas entre crianças e adultos levaram a resultados inesperados do tratamento e a efeitos adversos. Por exemplo, embora os anti-histamínicos e barbitúricos geralmente promovam sedação em adultos, fazem com que muitas crianças se tornem “hiperativas”. Os efeitos dos medicamentos são motivo de grande preocupação, particularmente com o uso crônico, com o desenvolvimento físico e cognitivo. O tratamento crônico com fenobarbital pode ter um efeito significativo no aprendizado e no comportamento em crianças. As tetraciclina se depositam nos dentes em desenvolvimento, resultado em manchas permanentes. Além de as crianças correrem o risco de todos os efeitos colaterais da corticoterapia crônica observados em adultos, esses fármacos também atrasam o crescimento linear. No entanto, as crianças nem sempre correm maior risco de efeitos farmacológicos adversos. Por exemplo, embora as crianças pequenas pareçam correr maior risco de hepatotoxicidade pelo ácido valproico do que os adultos, elas correm um risco muito menor de hepatotoxicidade pela isoniazida e possivelmente pela superdosagem de paracetamol.

Em 1997, o Congresso norte-americano aprovou a Lei de Modernização da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDAMA). Um dos objetivos dessa lei é o de melhorar a quantidade de informações disponíveis sobre o uso de fármacos em crianças. A FDAMA e a Regra Final que se seguiu deram ao FDA o poder de exigir informações sobre fármacos comercializados e recompensar os laboratórios farmacêuticos com 6 meses adicionais de exclusividade comercial para os estudos que respondem adequadamente às exigências. Para os fármacos em desenvolvimento, o planejamento de obtenção de dados em crianças deve ser negociado com o FDA antes da aprovação do fármaco para comercialização. Os dados exigidos para crianças dependem da doença estudada. Se a doença é semelhante em adultos e crianças e não há razões para suspeitar que o fármaco irá se comportar de modo diferente em crianças, então o volume de dados sobre a eficácia em adultos pode ser extrapolado para as crianças, caso uma exposição semelhante aos fármacos em crianças e adultos possa ser assegurada. Desse modo, os dados farmacocinéticos em crianças são exigidos junto com exposição adequada para uma avaliação segura, mas o padrão de eficácia do FDA para ensaios adequados e bem controlados antes da aprovação do fármaco para crianças pode não ser exigido. Essa abordagem do FDA é nova e já levou ao acúmulo de dados novos sobre crianças. O resto do mundo está observando essa iniciativa e na Europa estão sendo discutidas as exigências para a aprovação de fármacos para crianças (Conroy *et al.*, 2000).

As apresentações pediátricas de fármacos antigos e novos permanecem problemáticas na prática terapêutica. Embora a toxicidade dos veículos utilizados para administrar os fármacos (p. ex., a toxi-

cidade do dietilenoglicol do xarope de sulfanilamida) tenha levado à Lei de Alimentos e Medicamentos Puros de 1938, a "síndrome ofegante" associada ao excesso de administração de fármacos preservados em álcool benzílico foi descrita em recém-natos até a década de 1980. No caso dos medicamentos intravenosos, as apresentações costumam ser muito concentradas para uma medida apropriada das doses diminutas necessárias para recém-nascidos. As apresentações orais frequentemente apresentam problemas importantes quanto à palatabilidade e possíveis reações adversas aos aromatizantes e corantes. Particularmente as suspensões, xaropes e comprimidos mastigáveis pediátricos, apresentações diferentes dos mesmos fármacos, embora equivalentes do ponto de vista da biodisponibilidade, podem apresentar diferenças de aceitação por determinado paciente.

O idoso. À medida que o adulto envelhece, as alterações graduativas na cinética e nos efeitos dos fármacos levam ao aumento da variabilidade individual das doses necessárias para determinado efeito. As alterações farmacocinéticas resultam de alterações da composição corporal e da função dos órgãos de eliminação dos fármacos. A redução de massa corporal magra, da albumina sérica e da água corporal total, e o aumento do percentual de gordura corporal causam alterações da distribuição dos fármacos dependendo de sua lipossolubilidade e ligação protéica. A depuração de muitos fármacos é diminuída no idoso. A função renal declina em uma taxa variável para cerca de 50% daquela do adulto jovem. O fluxo sanguíneo hepático e a função de algumas das enzimas do metabolismo dos fármacos também são reduzidos no idoso, mas a variabilidade dessa alteração é grande. Em geral, as atividades das enzimas do citocromo P450 diminuem, mas os mecanismos de conjugação são relativamente bem preservados. Frequentemente, a meia-vida de eliminação dos fármacos aumenta em consequência de um maior volume aparente de distribuição (de fármacos lipossolúveis) e/ou da redução da depuração renal ou metabólica.

As alterações da farmacodinâmica também são fatores importantes para o tratamento do idoso. Os fármacos que deprimem o sistema nervoso central produzem maiores efeitos diante de qualquer concentração plasmática. As alterações fisiológicas e a perda da elasticidade homeostática podem ocasionar aumento da sensibilidade aos efeitos indesejados dos fármacos, como hipotensão por psicotrópicos e hemorragia por anticoagulantes, mesmo que o ajuste de dose seja apropriado considerando as alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade.

A proporção de nossa população nos grupos de idosos e de muito idosos está crescendo. Essas pessoas têm mais doenças que os mais jovens e consomem uma quantidade desproporcional de medicamentos com e sem prescrição médica. Tais fatores, associados às alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica que ocorrem com o envelhecimento, tornam o grupo de idosos uma população para a qual o uso de fármacos tem probabilidade de ser prejudicado por reações farmacológicas adversas e interações medicamentosas graves. Trata-se de uma população que só deve receber fármacos quando absolutamente necessário para indicações precisas e nas menores doses efetivas. Objetivos definidos com prudência, uso apropriado de monitoração farmacológica terapêutica e revisões frequentes da história medicamentosa do paciente — com suspensão dos fármacos que não alcançaram os objetivos almejados ou não são mais necessários — melhorariam muito a saúde da população idosa. Por outro lado, uma terapia apropriada não deve ser evitada por essas preocupações. Dados de resultados de várias intervenções farmacológicas comprovaram que o idoso pode se beneficiar pelo menos tanto quanto, e frequentemente mais que, o jovem do tratamento de doenças crônicas como hipertensão e hipercolesterolemia (LaRosa *et al.*, 1999). Além disso, a história natural das doenças crônicas no idoso, como a osteoporose e a hiperplasia da próstata,

pode ser interrompida ou revertida pelo tratamento farmacológico apropriado.

Sexo. Embora possa haver certas diferenças farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre os sexos, o desenvolvimento inicial dos fármacos até recentemente era feito exclusivamente em homens, devido às diretrizes do FDA que proibiam a participação de mulheres em idade fértil. Em 1990, o FDA reconsiderou a importância da inclusão das mulheres nos ensaios clínicos iniciais e as diretrizes anteriores foram revistas para permitir a participação das mulheres em todas as fases de desenvolvimento dos fármacos. Espera-se que no momento da aprovação do fármaco, o banco de dados será suficientemente completo para permitir uma avaliação racional das questões de farmacocinética, farmacodinâmica e segurança para os dois sexos (Sherman *et al.*, 1995; Harris *et al.*, 1995).

Interações medicamentosas. O uso de muitos fármacos frequentemente é fundamental para se obter o objetivo terapêutico desejado ou tratar doenças coexistentes. Há milhares de exemplos e a escolha dos fármacos a serem utilizados concomitantemente pode ser baseada em princípios farmacológicos sólidos. No tratamento da hipertensão, um único fármaco só é eficaz em pequeno percentual de pacientes. No tratamento da insuficiência cardíaca, o uso concomitante de um diurético com um vasodilatador e/ou um glicosídeo cardíaco muitas vezes é essencial para alcançar um débito cardíaco adequado e manter o paciente livre de edema. A terapia com muitos fármacos é a regra na quimioterapia antineoplásica e no tratamento de algumas doenças infecciosas. O objetivo nesses casos geralmente é o de aumentar a eficácia terapêutica e retardar o surgimento de células malignas ou microrganismos resistentes aos efeitos dos fármacos disponíveis. Quando os médicos utilizam diversos fármacos ao mesmo tempo, encaram o problema de saber se determinada associação em certo paciente tem o potencial de ocasionar interação e, caso o tenha, como tirar vantagem dessa interação se ela resultar em melhora do tratamento, ou como evitar as consequências de uma interação adversa.

A *interação farmacológica potencial* diz respeito à possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado concomitantemente. O resultado pode ser o aumento ou a diminuição dos efeitos de um ou ambos os fármacos, ou o aparecimento de um novo efeito que não é observado com cada um dos fármacos isoladamente.

A frequência de interações medicamentosas significativas benéficas ou adversas não é conhecida. Enquetes com dados obtidos *in vitro*, em animais e relatos de casos tendem a prever uma frequência de interações maior do que a que de fato ocorre. Embora esses trabalhos tenham contribuído para o ceticismo sobre a importância geral das interações medicamentosas, há interações potenciais de importância clínica definida e o médico deve estar atento à possibilidade de sua ocorrência. As estimativas da incidência de interações medicamentosas clínicas vão de 3%-5% entre os pacientes que recebem poucos fármacos até 20% entre os que recebem 10-20 fármacos. Como a maioria dos pacientes hospitalizados recebe pelo menos 6 fármacos, a dimensão do problema é claramente importante. O recente tratamento bem-sucedido da AIDS com vários fármacos, incluindo diversos deles com efeitos potentes na alteração da atividade das enzimas de metabolização de fármacos, aumentou a atenção do público para as interações medicamentosas. O reconhecimento dos efeitos benéficos e o reconhecimento e a prevenção das interações medicamentosas adversas exigem um conhecimento extenso dos efeitos almejados e possíveis dos fármacos prescritos, uma tendência a atribuir os eventos inabituais aos fármacos em vez de à doença e uma observação apropriada do paciente. A monitoração automática das prescrições na farmácia do hospital ou ambulatorial pode reduzir a necessidade do médico de decorar as potenciais interações. Apesar disso, o conhecimento dos mecanismos prová-

veis de interação farmacológica é a única maneira pela qual o médico pode estar preparado para analisar novos achados de modo sistemático. Compete ao médico estar familiarizado com os princípios básicos das interações medicamentosas ao planejar um esquema terapêutico. Essas reações são discutidas para cada fármaco ao longo deste livro.

As interações podem ser farmacocinéticas (alterações de absorção, distribuição ou eliminação de um fármaco pelo outro) ou farmacodinâmicas (p. ex., interações entre agonistas e antagonistas nos receptores de fármacos). As interações medicamentosas adversas mais importantes ocorrem com fármacos que apresentam toxicidade grave e um baixo índice terapêutico, de modo que alterações relativamente pequenas dos níveis do fármaco podem ter consequências adversas importantes. Além disso, as interações medicamentosas podem ser clinicamente importantes se a doença a ser controlada pelo fármaco for grave ou potencialmente fatal caso não seja tratada.

Interações medicamentosas farmacocinéticas. Os fármacos podem interagir em qualquer momento durante sua absorção, distribuição, metabolismo ou excreção; o resultado pode ser o aumento ou a diminuição da concentração do fármaco em seu local de ação. Como há variações pessoais das taxas de distribuição de qualquer fármaco, a amplitude de uma interação que altere os parâmetros farmacocinéticos nem sempre é previsível, mas pode ser muito significativa.

A liberação do fármaco na circulação pode ser alterada por interações físico-químicas que ocorrem antes da absorção. Por exemplo, os fármacos podem interagir em uma solução intravenosa produzindo um precipitado insolúvel que pode ou não ser evidente. Nos intestinos, os fármacos podem quelar íons metálicos ou adsorver resinas medicinais. Assim, o Ca^{2+} e outros cátions metálicos existentes nos antiácidos são quelados pela tetraciclina e o complexo não é absorvido. A colestiramina adsorve e inibe a absorção de tireoxina, glicosídeos cardíacos, varfarina, corticosteróides e, provavelmente, outros fármacos. A taxa e algumas vezes a extensão da absorção podem ser alteradas por fármacos que alterem a motilidade gástrica, mas isso em geral tem pouca consequência clínica. As interações nos intestinos podem ser indiretas e complexas. Os antibióticos que alteram a flora gastrointestinal podem reduzir a taxa de síntese bacteriana de vitamina K de modo que o efeito de anticoagulantes orais, que competem com a vitamina K, seja exacerbado. Se um fármaco é metabolizado por microrganismos intestinais, a antibioticoterapia pode aumentar a absorção do fármaco, como demonstrado em alguns pacientes recebendo digoxina (Lindenbaum *et al.*, 1981).

Recentemente, tornou-se evidente que muitos fármacos são substratos de vários sistemas de transporte irregulares presentes em muitas células. A glicoproteína P (PGP) é o mais bem estudado desses sistemas, mas estão sendo descobertos muitos outros sistemas, como a família dos sistemas de transportadores de ânions orgânicos. A PGP está presente nas células intestinais, tubulares renais, dos canalículos biliares e formadoras da barreira hematoencefálica. Nos intestinos, a PGP bombeia o fármaco para a luz intestinal, limitando assim a absorção. Na barreira hematoencefálica, a PGP elimina o fármaco do sistema nervoso central (SNC), alterando assim sua distribuição. No fígado e no rim, a PGP transporta o fármaco para os canalículos biliares e a luz tubular, aumentando assim sua eliminação. A inibição da PGP pode então alterar a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos, sendo atualmente tema de muitas pesquisas. A ciclosporina A, a quinidina, o verapamil, o itraconazol e a claritromicina são exemplos de fármacos que podem inibir a PGP, enquanto a rifampicina aparentemente pode induzir a PGP. É curioso que os inibidores e os indutores da CYP3A4 frequentemente parecem apresentar efeitos semelhantes na PGP, embora isso nem sempre seja verdade (Kim *et al.*, 1999). Assim como houve uma explosão de informações na última década sobre as enzimas CYP de metabolismo de fármacos, a próxima década promete uma rica produção de informações sobre a PGP e os sistemas de transporte semelhantes.

Muitos fármacos se ligam amplamente à albumina plasmática (fármacos ácidos) ou à α_1 -glicoproteína ácida (fármacos básicos). Em geral, apenas os fármacos que não estão ligados ficam livres para exercer algum efeito ou ser distribuídos para os tecidos. Portanto, pode-se esperar que o deslocamento de um fármaco de seu local de ligação por outro fármaco resulte em uma

alteração dos efeitos farmacológicos. Embora ocorram essas interações de ligação/deslocamento, raramente elas têm importância clínica. Isso ocorre porque o fármaco deslocado se distribui rapidamente para os tecidos; quanto maior o volume aparente de distribuição do fármaco, menor o aumento da concentração plasmática de fármaco livre. Além disso, após o deslocamento, há mais fármaco livre disponível para metabolismo e excreção. Portanto, os processos de depuração do corpo em última instância reduzem a concentração de fármaco livre à existente antes da interação de deslocamento do fármaco. Como resultado, o efeito dessa interação em geral é pequeno, transitório e frequentemente passa despercebido. No entanto, a relação de fármaco livre com sua concentração total (ligado e livre) é alterada e a interpretação dos exames farmacológicos que dosam a concentração total de fármaco tem de ser diferente.

Poucos fármacos sofrem transporte ativo para seu local de ação. Por exemplo, os anti-hipertensivos *guanetidina* e *guanadrel* inibem a função do sistema nervoso simpático após serem transportados para os neurônios adrenérgicos pelo mecanismo de recaptação da norepinefrina. A inibição desse sistema de recaptação neuronal pelos antidepressivos tricíclicos e por algumas aminas simpaticomiméticas inibirá o bloqueio simpático e reduzirá os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina e do guanadrel. Outros fármacos podem ser transportados de seu lugar de ação pela PGP ou por outros transportadores. Por exemplo, a quimioterapia antineoplásica pode ser limitada pelo transporte de fármacos anticancerígenos para fora das células tumorais pela PGP. Foram feitas tentativas de bloquear a PGP para melhorar a quimioterapia, utilizando assim uma interação farmacológica para melhorar a eficácia clínica (Krishan *et al.*, 1997).

As interações que envolvem o metabolismo dos fármacos podem aumentar ou diminuir a quantidade de fármaco disponível para ação pela inibição ou indução do metabolismo, respectivamente (ver também Cap. 1). As interações podem ocorrer entre fármacos administrados ou entre fármacos e alimentos [p. ex., suco de toranja (um inibidor da CYP3A4)], ervas medicinais [p. ex., erva-de-São João (um indutor da CYP3A4); ver Fugh-Berman, 2000], ou outros agentes químicos [p. ex., o álcool; outros solventes orgânicos (indutores da CYP2E1); tabagismo; bifenis policlorados (indutores da CYP1A2)]. Os efeitos da indução ou inibição enzimática são mais evidentes quando os fármacos são administrados por via oral, porque o composto absorvido tem de passar pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Além disso, a mucosa intestinal contém quantidades substanciais de CYP3A4, podendo metabolizar alguns fármacos antes que eles alcancem a circulação porta. Portanto, mesmo para fármacos com depuração sistêmica basicamente dependente do fluxo sanguíneo hepático (p. ex., propranolol), a quantidade de fármaco que escape no metabolismo de primeira passagem irá ser influenciada por indução ou inibição enzimática. Os exemplos de fármacos alterados por indutores enzimáticos são anticoagulantes orais, quinidina, corticosteróides, contraceptivos com baixas doses de estrogênio, teofilina, mexiletina, metadona, inibidores da protease do HIV e alguns bloqueadores β -adrenérgicos. O conhecimento das vias específicas do metabolismo de um fármaco e dos mecanismos moleculares de indução enzimática pode auxiliar no planejamento de estudos de possíveis interações medicamentosas, e o desenvolvimento pré-clínico de fármacos habitualmente inclui estudos de determinação das vias metabólicas do fármaco (Yuan *et al.*, 1999). Desse modo, ao se observar que um composto é metabolizado pela CYP3A4 em estudos *in vitro*, o potencial de interações clinicamente significativas pode se concentrar em estudos com fármacos comumente utilizados passíveis de inibir (p. ex., cetoconazol) ou induzir (p. ex., rifampicina) essa enzima. Estão sendo desenvolvidos experimentos para a avaliação de interações medicamentosas potenciais pelas diferentes isoformas da CYP em seres humanos (p. ex., midazolam ou eritromicina para a CYP3A e dextrometorfano para a CYP2D6). O exemplo de arritmias desencadeadas pela associação de terfenadina (que foi retirada do mercado) e cetoconazol enfatiza a necessidade de tais estudos no início do desenvolvimento de um fármaco. Nessa interação, o cetoconazol inibe o metabolismo da terfenadina (através da CYP3A4) para seu metabólito ativo, resultando em altas concentrações de terfenadina não-metabolizada, que é tóxica (Peck, 1993).

A capacidade de um fármaco de inibir a excreção renal de outro depende da interação nos locais de transporte ativo. Muitas das interações descritas ocorrem no local de transporte de ânions onde, por exemplo, a probenecida inibe a excreção da penicilina causando os efeitos desejáveis de elevar as concentrações plasmáticas do antibiótico e aumentar sua meia-vida. De modo semelhante, a eliminação renal do metotrexato é inibida por probenecida, salicilatos e fenilbutazona, mas nesse caso pode haver toxicidade do

metotrexato pela interação. As interações nos locais de transporte de fármacos básicos incluem a inibição da excreção da procainamida pela cimetidina e pela amiodarona. Uma interação na PGP tubular renal causa inibição da excreção da digoxina por quinidina, verapamil e amiodarona. Por fim, a excreção de Li^+ pode ser alterada por fármacos que alteram a capacidade do túbulo proximal renal de reabsorver Na^+ . Portanto, a depuração plasmática do Li^+ é aumentada pelos diuréticos que causam depleção de volume e pelos anti-inflamatórios não-esteróides que aumentam a reabsorção tubular renal proximal de Na^+ .

Interações medicamentosas farmacodinâmicas. Há numerosos exemplos de fármacos que interagem em um local receptor comum ou exercem efeitos aditivos ou inibitórios por ações em diferentes locais de um órgão. Essas interações estão descritas ao longo deste livro. A multiplicidade de efeitos de muitos fármacos é frequentemente negligenciada. Desse modo, as fenotiazinas são antagonistas α -adrenérgicos eficazes; muitos anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos são potentes antagonistas em receptores muscarínicos. Essas ações “menores” dos fármacos podem ser a causa das interações medicamentosas.

Há outras interações cuja natureza farmacodinâmica é aparentemente pouco conhecida ou sofre mediação indireta. Os hidrocarbonetos halogenados, incluindo muitos anestésicos gerais, sensibilizam o miocárdio às ações arritmogênicas das catecolaminas, efeito que pode resultar de uma ação na via que leva do receptor ao efector adrenérgico, mas os detalhes ainda são obscuros. A interação acentuada entre a meperidina e os inibidores da monoaminooxidase, provocando convulsões e hiperpirexia, pode estar relacionada com quantidades excessivas de um neurotransmissor excitatório, porém o mecanismo não foi elucidado.

Um fármaco pode alterar o ambiente interno normal, aumentando ou diminuindo assim o efeito de outro agente. Um exemplo bem conhecido de tal interação é o aumento dos efeitos tóxicos da digoxina resultante da hipopotassemia induzida por diuréticos.

Resumo: interações medicamentosas. As interações entre os fármacos são apenas um dos muitos fatores discutidos neste capítulo que podem alterar a resposta do paciente ao tratamento. A principal tarefa do médico é determinar se houve interação e a amplitude de seu efeito. Ao se observar em efeitos inesperados, deve-se suspeitar de uma interação entre fármacos. Histórias meticulosas sobre o uso de fármacos são importantes, porque os pacientes podem tomar fármacos ou ervas medicinais sem prescrição, tomar fármacos prescritos por outro médico ou tomar fármacos prescritos para outro paciente. Deve haver cautela ao fazer grandes alterações em um esquema farmacológico e os fármacos desnecessários devem ser suspensos. Ao constatar uma interação, muitas vezes os fármacos implicados podem ser utilizados com eficácia com um ajuste da dose ou outras modificações terapêuticas.

Associações com doses fixas. O uso concomitante de dois ou mais fármacos aumenta a complexidade da individualização do tratamento farmacológico. A dose de cada fármaco deve ser ajustada para otimizar o benefício. Assim, a obediência do paciente é essencial, no entanto ainda mais difícil de obter. Para evidenciar o último problema, são comercializadas muitas associações de fármacos com dose fixa. O uso dessas associações só é vantajoso se a proporção das doses fixadas corresponder às necessidades do paciente em questão.

Nos EUA, uma associação de fármacos com dose fixa é considerada um “novo fármaco” e como tal deve ser aprovada pelo FDA antes de poder ser comercializada, mesmo que cada fármaco esteja disponível para uso conjunto. Para esses fármacos serem aprovados, devem satisfazer certas condições. Os dois fármacos devem agir para uma melhor resposta terapêutica que cada fármaco isolado, de modo que a eficácia alcançada seja maior, ou se obtenha o mesmo efeito com menos toxicidade (p. ex., muitas associações de anti-hipertensivos); ou um fármaco pode agir reduzindo a incidência de efeitos

adversos causados pelo outro (p. ex., um diurético que promove a excreção urinária de K^+ associado a um diurético poupador de K^+).

Efeitos de placebo. O efeito da farmacoterapia é o somatório dos efeitos farmacológicos do fármaco com os efeitos de placebo inespecíficos associados à tentativa terapêutica. Embora especificamente identificados com a administração de uma substância inerte à guisa de medicação, os efeitos de placebo estão associados à tomada de muitos fármacos, ativos ou inertes.

Os efeitos de placebo resultam presumivelmente da relação médico-paciente, do significado da tentativa terapêutica para o paciente, ou do conjunto mental transmitido pelo contexto terapêutico e pelo médico. Eles variam significativamente nos diferentes indivíduos e no mesmo paciente em momentos diferentes. Os efeitos de placebo em geral se manifestam como alterações do humor, outros efeitos subjetivos e efeitos objetivos sob controle autônomo ou voluntário. Podem ser favoráveis ou desfavoráveis com relação aos objetivos terapêuticos. Bem explorados, os efeitos de placebo podem complementar significativamente os efeitos farmacológicos e representar a diferença entre o sucesso e o fracasso terapêutico.

O placebo (neste contexto mais bem denominado *medicamento mudo*) é um elemento indispensável de muitos ensaios clínicos controlados. Em contraste, o placebo tem apenas um papel limitado na rotina da prática médica. Uma boa relação médico-paciente geralmente é preferível ao uso do placebo para promover benefícios terapêuticos. O alívio ou a falta de alívio dos sintomas pela administração de placebo não é uma base confiável para determinar se os sintomas têm origem “psicogênica” ou “somática”.

Tolerância. Pode-se adquirir tolerância aos efeitos de muitos fármacos, especialmente os opiáceos, vários depressores do SNC e os nitratos orgânicos. Quando isso ocorre, pode haver o desenvolvimento de *tolerância cruzada* aos efeitos de medicamentos farmacologicamente relacionados, em particular aqueles que agem no mesmo local do receptor, e a dose do fármaco tem de ser aumentada para manter determinado efeito terapêutico. Como geralmente a tolerância não se desenvolve por igual para todos os efeitos de um fármaco, o índice terapêutico pode diminuir. No entanto, também há exemplos de desenvolvimento de tolerância aos efeitos indesejados de um fármaco, com um aumento resultante de seu índice terapêutico (p. ex., tolerância à sedação provocada pelo fenobarbital quando utilizado como anticonvulsivante).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da tolerância são apenas parcialmente compreendidos. Pode ocorrer tolerância como resultado da indução da síntese de enzimas hepáticas microssômicas envolvidas na biotransformação do fármaco. Outro exemplo de *tolerância farmacocinética* é o desenvolvimento de resistência das células cancerosas à citotoxicidade farmacológica pela indução da PGP, que transporta o fármaco para fora da célula, reduzindo assim as concentrações intracelulares do agente quimioterápico. O fator mais importante no desenvolvimento de tolerância aos opiáceos, barbitúricos, etanol e nitratos orgânicos é um tipo de adaptação celular denominada *tolerância farmacodinâmica*; há diversos mecanismos envolvidos, incluindo alterações de número, afinidade ou função de receptores farmacológicos. A taquifilaxia, como a dos agentes liberadores de histamina e das aminas simpaticomiméticas que agem indiretamente pela liberação de norepinefrina, foi atribuída à depleção dos mediadores disponíveis, porém outros mecanismos também podem contribuir para sua ocorrência. O tema da tolerância é discutido de modo mais abrangente no Cap. 24.

Fatores genéticos. Os fatores genéticos são os principais determinantes da variabilidade dos efeitos dos fármacos, sendo responsáveis por numerosas diferenças quantitativas e qualitativas marcantes da atividade farmacológica. Os princípios básicos da genética humana se aplicam aos *loci* genéticos que codificam proteínas envolvidas nos processos do fármaco, por exemplo, enzimas

de metabolização de fármacos, proteínas carreadoras e receptores. Desse modo, (1) a variação alélica é comum; (2) muitas vezes há vários diferentes alelos produzindo variantes de proteínas em determinado locus; (3) algumas variantes alélicas são "silenciosas", sem consequências funcionais, enquanto outras podem alterar acentuadamente o processamento de compostos exógenos; (4) a frequência de genes para diferentes alelos provavelmente varia entre diferentes populações humanas, sugerindo a necessidade de vigilância ao extrapolar dados de cinética e segurança de uma população para outra; (5) algumas variantes alélicas são classificadas de "polimorfismos", variantes alélicas com frequência de pelo menos 1%, enquanto outras variantes menos comuns são classificadas como "erros inatos raros do metabolismo". As consequências da variação farmacogenética são: (1) alteração da depuração dos fármacos, levando a uma "overdose funcional" nos indivíduos incapazes de metabolizar o composto; (2) incapacidade de converter um pró-fármaco em fármaco ativo; (3) alteração da farmacodinâmica (p. ex., anemia hemolítica secundária à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase); e (4) reações idiossincrásicas aos fármacos, como anemia aplásica ou hepatotoxicidade.

A superfamília das enzimas do citocromo P450 foi exaustivamente pesquisada em busca de variantes farmacogenéticas (Ingelman-Sundberg *et al.*, 1999). Por exemplo, uma anormalidade na CYP2D6 (presente entre 3%-10% de diversas populações) leva a um metabolismo deficiente de muitos compostos. Com alguns desses fármacos — por exemplo, os antidepressivos tricíclicos — pode haver toxicidade por acúmulo mediante o uso de doses "convencionais" quando utilizados em pacientes com deficiência de CYP2D6, enquanto outros fármacos, quer devido a um maior índice terapêutico (p. ex., dextrometorfano), quer pelo envolvimento de múltiplas vias em sua depuração (p. ex., propranolol), não precisam de ajustes de dose.

Durante o desenvolvimento de um fármaco, os compostos podem ser testados *in vitro* em culturas de tecido humano ou em enzimas do citocromo P450 humano expressas por recombinação, para verificar se há probabilidade de polimorfismos genéticos estarem envolvidos no metabolismo do fármaco. Estudos com uma única dose em participantes cujo genótipo foi testado para diversos polimorfismos podem ajudar a esclarecer se o potencial de alteração do processamento do fármaco tem ou não relevância clínica. Para a farmacogenética se tornar clinicamente útil, os exames de diagnóstico molecular de variantes farmacogenéticas, feitos de rotina em laboratórios clínicos, devem se tornar disponíveis, de modo que o médico possa individualizar a escolha do medicamento ou do esquema posológico com base no perfil de metabolismo específico do paciente. Se uma reação adversa relativamente rara, porém grave, a um fármaco (p. ex., risco de hepatotoxicidade de 1 em 5.000) tiver forte relação com determinado polimorfismo genético, tais "pré-triagens" farmacogenéticas poderiam diminuir drasticamente o risco para determinados pacientes e para a população como um todo.

Abordagem de individualização

Após ter sido determinado que a farmacoterapia é necessária para modificar os sintomas ou o desfecho de uma doença, o médico se depara com dois tipos de decisão: o primeiro é qualitativo (a escolha inicial de um determinado fármaco) e o segundo é quantitativo (o esquema posológico inicial). O tratamento ideal irá ocorrer apenas quando o médico tiver ciência das fontes de variação da resposta aos fármacos e quando o esquema posológico for concebido com base nos melhores dados disponíveis sobre o diagnóstico, a gravidade e o estágio da doença, a presença de doenças ou tratamento farmacológico concomitantes, os objetivos predefinidos de uma eficácia aceitável e os limites aceitáveis de toxicidade. Se as expectativas objetivamente avaliáveis do tratamento não forem estabelecidas antes de seu início, a terapia provavelmente será ineficaz e desnecessariamente prolongada, exceto quando ocorrer um efeito adverso evidente.

Na maioria dos contextos clínicos, a decisão sobre a escolha do fármaco é substancialmente influenciada pela confiança do médico na certeza do diagnóstico e na estimativa de extensão e gravidade da doença. Com base nas melhores informações disponíveis, o mé-

dico deve escolher um fármaco dentre um grupo de alternativas razoáveis. A própria extensão dessa avaliação depende de muitos fatores, incluindo uma análise de custo-benefício dos exames diagnósticos, devendo basear-se na disponibilidade e na especificidade das terapias alternativas, bem como na probabilidade de redução de futuras utilizações de atendimentos médicos caros. O esquema posológico inicial é determinado pela avaliação, se possível, das propriedades farmacocinéticas dos fármacos em determinado paciente. A avaliação deve se basear em uma apreciação das variáveis mais prováveis de afetar a distribuição de determinado fármaco. Tais variáveis já foram comentadas (*ver* Fig. 3.1 e Apêndice II). Podem-se acrescentar ajustes subsequentes em alguns casos pela medida das concentrações do fármaco, mas devem definitivamente ser baseados na eficácia ou não do esquema, na ausência de efeitos adversos ou em níveis aceitáveis de toxicidade.

Foi afirmado anteriormente que cada plano terapêutico é e deve ser tratado como um experimento. Como tal, a maioria das considerações especificadas na discussão de ensaios clínicos deve ser aplicada para cada paciente. É de importância crucial a definição de objetivos específicos do tratamento e os meios de avaliar se esses objetivos estão ou não sendo alcançados. Sempre que possível, o desfecho objetivo deve estar o mais relacionado possível com os objetivos clínicos do tratamento (p. ex., redução de um tumor ou erradicação de uma infecção). Muitos objetivos clínicos são, no entanto, difíceis de avaliar (p. ex., a prevenção das complicações cardiovasculares associadas a hipertensão e diabetes). Em tais casos, é necessário utilizar marcadores substitutos, como a redução da pressão arterial ou a concentração plasmática de glicose ou colesterol. Esses desfechos intermediários se baseiam em correlações demonstradas (em ensaios clínicos) ou admitidas do marcador substituto com o benefício clínico final. Em muitos casos — como no aumento da tolerância ao exercício nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a eliminação de arritmias ventriculares assintomáticas ou as alterações das contagens de linfócitos CD4 na AIDS — a ligação entre o marcador substituto e o objetivo final é controversa (Fleming e DeMets, 1996).

O valor ou a utilidade de cada esquema devem ser avaliados em intervalos durante a vigência do tratamento. A utilidade de um esquema pode ser definida como o benefício produzido mais os riscos de não tratar a doença, menos o somatório dos efeitos adversos da terapia. Outra expressão comum da utilidade de um esquema é a razão entre os riscos e os benefícios (representando o equilíbrio entre os efeitos eficazes e tóxicos do fármaco). Uma avaliação definitiva da utilidade de um fármaco não é fácil; apesar disso, alguma noção do valor de um esquema tem de estar estabelecida para o médico e o paciente. O conhecimento da utilidade de determinado esquema pode ser um determinante crítico do cumprimento prolongado do paciente a um esquema em longo prazo ou da suspensão lógica pelo médico de uma terapia com eficácia marginal e arriscada. Deve-se lembrar que o médico, o paciente e a família do paciente podem ter opiniões controversas sobre a utilidade de um esquema terapêutico. Em um estudo sobre terapia anti-hipertensiva no qual todos os pacientes foram considerados pelo médico como tendo apresentado melhora, apenas 48% dos pacientes se consideraram melhores e 8% sentiam-se piores. Os parentes acharam que apenas 1% dos pacientes melhoraram e 99% apresentaram evidências de efeitos adversos do tratamento (Jachuck *et al.*, 1982).

REGULAMENTAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DOS FÁRMACOS

Regulamentação dos fármacos. A história da regulamentação dos fármacos nos EUA reflete o envolvimento crescente dos governos da maioria dos países em assegurar algum grau de eficácia e segurança dos agentes medicinais comercializados. A primeira legislação, a Lei Federal de Alimentos e Medicamentos (*Federal Food and Drug Act*) de 1906, era concernente

ao transporte interestadual de alimentos e medicamentos adulterados ou falsificados. Não havia obrigação de estabelecer a eficácia e a segurança dos fármacos. A lei federal sofreu uma emenda em 1938, após as mortes de 105 crianças resultantes da comercialização de sulfanilamida em dietilenglicol, um excelente solvente, porém altamente tóxico. A lei com a emenda, cuja aplicação foi confiada ao FDA, era concernente primariamente à rotulagem correta e à segurança dos fármacos. Eram exigidos estudos de toxicidade, assim como a aprovação de uma solicitação de um novo fármaco (NDA), antes que um fármaco pudesse ser promovido e distribuído. No entanto, a comprovação da eficácia não era necessária e declarações extravagantes de indicações terapêuticas eram comuns (Wax, 1995).

Nessa atmosfera relativamente permissiva, a pesquisa em farmacologia básica e clínica florescia nos laboratórios industriais e acadêmicos. O resultado foi uma enxurrada de novos fármacos, denominados "fármacos maravilhosos" pela imprensa leiga, para o tratamento de doenças infecciosas e orgânicas. Como a eficácia não era definida com rigor, numerosas declarações terapêuticas não podiam ser corroboradas por dados. A relação risco-benefício raramente era mencionada, porém surgiu drasticamente no início da década de 1960, época em que a talidomida foi introduzida na Europa, um hipnótico sem vantagens evidentes sobre os outros fármacos da mesma classe. Após um curto período, tornou-se aparente que a incidência de um defeito congênito relativamente raro, a focomelia, estava aumentando. Isso logo atingiu proporções epidêmicas e a pesquisa epidemiológica retrospectiva estabeleceu claramente que o agente etiológico era a talidomida tomada na fase inicial da gestação. A reação à dramática demonstração da teratogenicidade de um fármaco desnecessário foi mundial. Nos EUA, isso levou às Emendas Harris-Kefauver à Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos em 1962.

As Emendas Harris-Kefauver são uma legislação completa. Elas exigem suficientes pesquisas farmacológicas e toxicológicas em animais antes que um fármaco possa ser testado em seres humanos. Os dados desses estudos têm de ser submetidos ao FDA sob a forma de solicitação de pesquisa para um novo fármaco experimental (IND) antes de poder iniciar estudos clínicos. Foram desenvolvidas três fases de testes clínicos (*ver* adiante) para fornecer os dados utilizados para dar suporte a um IND. Para os fármacos introduzidos após 1962, é necessária a comprovação da eficácia, assim como a documentação da segurança em termos da relação risco-benefício para a entidade patológica a ser tratada. Em 1962, emendas também exigiram que os fabricantes forneçam dados que corroborem as afirmações de eficácia para todos os fármacos desenvolvidos entre 1938 e 1962.

Para demonstrar a eficácia, precisam ser realizadas "pesquisas adequadas e bem controladas". Isso em geral foi interpretado como significando dois ensaios clínicos reproduzidos que geralmente, mas nem sempre, são randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. A segurança é demonstrada pela existência de um banco de dados suficientemente grande de pacientes/participantes tendo recebido o fármaco no momento do preenchimento de um NDA com a aprovação do FDA. Como resultado dessas exigências, aumentou o número de pacientes recebendo o fármaco, o número de estudos, os custos de desenvolvimento e o tempo necessário para os ensaios clínicos completarem o NDA. O tempo de revisão de regulamentação também aumentou em resultado da quantidade e da complexidade dos dados, de modo que em 1990 a média de tempo de revisão era de quase 3 anos. Isso aumentou a tensão inerente existente entre o FDA, cuja motivação é proteger a saúde pública, e os fabricantes de fármacos, cuja motivação é comercializar fármacos eficazes e lucrativos. Também existem pressões de concorrência na comunidade, na qual médicos e grupos ativistas de pacientes criticam o FDA pela demora na aprovação, enquanto alguns grupos "cães de guarda" criticam o FDA por permitir a colocação no mercado de fármacos que ocasionalmente provocam problemas inesperados após sua comercialização. O FDA tem a difícil tarefa de equilibrar as exigências de segurança e eficácia dos fármacos e ao mesmo tempo permitir que medicamentos úteis sejam disponibilizados na hora certa.

Iniciando no final da década de 1980, pela pressão dos grupos ativistas da AIDS, o FDA responsabilizou-se por várias iniciativas que tiveram profundos efeitos na simplificação do processo de aprovação regulamentar. Tais iniciativas não eliminaram as questões sobre o "atraso de fármacos", quando fármacos se tornaram disponíveis em outros países significativamente mais rápido que nos EUA (Kessler *et al.*, 1996). Primeiro, o FDA iniciou novas regulamentações para "tratamentos" com IND, permitindo que os pacientes com doenças potencialmente fatais para as quais não haja tratamento alternativo satisfatório recebam fármacos para tratamento antes da comercialização, se houver evidências limitadas da eficácia do fármaco sem toxicidade

inaceitável (Fig. 3.5). Em segundo lugar, a agência estabeleceu revisões aceleradas para os fármacos utilizados para tratar doenças potencialmente fatais. O Congresso decretou a Lei de Pagamento pelo Uso de Fármacos Prescritos (PDUFA), segundo a qual o FDA recolhe uma taxa dos fabricantes de fármacos para ser utilizada para ajudar a custear o pessoal necessário para agilizar o processo de revisão (Shulman e Kaitin, 1996). Por fim, o FDA está se envolvendo mais ativamente no processo de desenvolvimento de fármacos para facilitar a sua aprovação. Foi estabelecido um sistema de prioridade de revisão para os fármacos de novas classes terapêuticas e os fármacos para o tratamento de doenças potencialmente fatais ou debilitantes. Trabalhando com a indústria farmacêutica ao longo de todo o período de desenvolvimento clínico do fármaco, o FDA tenta reduzir o tempo desde a submissão de uma solicitação de IND até a aprovação de um NDA. Esse processo de simplificação é feito mediante um projeto interativo de ensaios clínicos bem planejados e concentrados utilizando marcadores substitutos válidos ou desfechos clínicos que não sejam a sobrevida ou a morbidade irreversível. Então haverá dados suficientes disponíveis mais cedo no processo de desenvolvimento para permitir uma análise de risco-benefício e uma possível decisão de aprovação. Em alguns casos, esse sistema pode reduzir ou evidenciar a necessidade de testes de fase 3 antes da aprovação. Junto com esse processo acelerado de desenvolvimento há a exigência, quando pertinente, de distribuição restrita a certos especialistas ou instituições e de estudos pós-comercialização para responder a questões remanescentes sobre riscos, benefícios e usos ideais do fármaco. Se os estudos de pós-comercialização forem inadequados ou demonstrarem ausência de segurança ou benefício clínico, a aprovação do fármaco pode ser retirada. Em 1997, essas alterações foram codificadas na Lei de Modernização do FDA (FDAMA) (Suydam e Elder, 1999). Como resultado dessas iniciativas, o tempo de revisão pelo FDA foi drasticamente reduzido para um período de menos de 1 ano, com o objetivo definitivo de chegar a 10 meses. Detalhes dessa lei, que incluem diversas outras iniciativas como as discutidas anteriormente para o desenvolvimento de fármacos para crianças, estão disponíveis na Internet em www.fda.gov/opacom/7modact.html. Essas novas iniciativas do FDA se baseiam na suposição de que a sociedade está disposta a aceitar riscos desconhecidos de fármacos utilizados para tratar doenças potencialmente fatais ou debilitantes. Há preocupações que esses atalhos no processo de aprovação de fármacos resultem na liberação de fármacos sem informações suficientes para determinar sua utilidade e seu uso adequado. No entanto, enquanto a segurança do paciente puder ser razoavelmente assegurada, os novos planos para acelerar o processo de desenvolvimento dos fármacos devem provar beneficiar os pacientes com tais doenças.

Uma diretriz aparentemente contraditória para o FDA também consta da Lei de Alimentos, Fármacos e Cosméticos — ou seja, que o FDA não pode interferir na prática da medicina. Desse modo, uma vez comprovada a eficácia de um novo agente no contexto de uma toxicidade aceitável, o fármaco pode ser comercializado. O médico então está autorizado a determinar o seu uso mais apropriado. No entanto, os médicos devem entender que os novos fármacos são inerentemente mais arriscados devido ao número relativamente pequeno de dados sobre seus efeitos. Mesmo assim, não há um modo prático de aumentar o conhecimento sobre um fármaco antes de sua comercialização. Um método sistemático de vigilância pós-comercialização é uma exigência indispensável para a otimização precoce do uso do fármaco.

Antes de um fármaco poder ser comercializado, deve ser preparada a bula para os médicos. Este é um esforço de cooperação entre o FDA e os laboratórios farmacêuticos. A bula geralmente contém informações farmacológicas básicas, assim como informações clínicas fundamentais sobre as indicações aprovadas, contra-indicações, precauções, alertas, reações adversas, posologia habitual e apresentações disponíveis. O material promocional não pode se desviar das informações contidas na bula.

Uma área na qual o FDA não possui uma autoridade clara é na regulamentação dos "suplementos dietéticos", incluindo vitaminas, minerais, proteínas e ervas medicinais. Até 1994, o FDA regulamentava esses suplementos como aditivos alimentares ou fármacos, dependendo da substância e das indicações declaradas. No entanto, em 1994, o Congresso aprovou a Lei de Saúde e Orientação dos Suplementos Dietéticos (DSHEA) que enfraqueceu a autoridade do FDA. A lei definiu *suplemento dietético* como um produto previsto para complementar a dieta, contendo: "(A) uma vitamina; (B) um mineral; (C) uma erva ou outro produto botânico; (D) um aminoácido; (E) uma substância dietética para uso humano para complementar a dieta pelo aumento da ingestão diária total; ou (F) um concentrado, metabólito, constituinte, extrato ou associação de um ingrediente descrito nas cláusulas (A),

(B), (C), (D) ou (E)". Esses produtos podem ser rotulados como "suplementos dietéticos". O FDA não tem autoridade de exigir aprovação antes da comercialização de tais suplementos a menos que eles contenham declarações relacionadas especificamente com diagnóstico, tratamento, prevenção ou cura de uma doença. No entanto, as afecções comuns relacionadas com estados naturais — como gestação, menopausa, envelhecimento e adolescência — não serão tratadas como doenças pelo FDA. O tratamento de rubores, sintomas menstruais, náuseas matinais associadas à gestação, discretos problemas de memória associados ao envelhecimento, perda de cabelos e acne não-cística são exemplos de declarações que podem ser feitas sem a aprovação prévia do FDA. Do mesmo modo, a manutenção da saúde e outras declarações "não-relacionadas com doença" como "ajuda você a relaxar" ou "mantém a circulação saudável" são permitidas sem aprovação. Muitos suplementos em que constam tais declarações são rotulados da seguinte maneira: "esta declaração não foi avaliada pelo FDA. Este produto não pretende diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença". O FDA não pode retirar esses produtos do mercado a menos que possa provar a existência de "risco importante ou não-razoável de doença ou lesão" quando o produto é utilizado de acordo com as instruções ou sob condições normais de utilização. É de responsabilidade do fabricante garantir a segurança de seus produtos.

Como resultado da lei DSHEA, dispõe-se de um grande número de produtos não-regulamentados que não demonstraram serem seguros ou eficazes. Houve diversas ocasiões em que esses produtos foram associados a

efeitos adversos graves ou em que foi demonstrado que interagem com fármacos que exigem prescrição (ver Fugh-Berman, 2000). Em tais circunstâncias, o FDA pode agir, mas o ônus da prova de que os suplementos não são seguros é do FDA. De muitas maneiras essa situação é análoga à ausência de regulamentação dos fármacos que existia antes do desastre de 1938 com o xarope de sulfanilamida, descrito anteriormente. Os médicos e os pacientes devem estar cientes da falta de regulamentação dos suplementos dietéticos. As reações adversas ou a suspeita de interações com essas substâncias devem ser notificadas ao FDA pelos mesmos mecanismos utilizados para as reações adversas aos fármacos (ver adiante).

Desenvolvimento de fármacos. Exceto quanto à preocupação sobre a interferência do governo na prática da medicina, o médico médio não considerou importante conhecer o processo de desenvolvimento dos fármacos. Todavia, é necessária a apreciação desse processo para avaliar a relação de risco-benefício de um fármaco e entender as limitações dos dados que corroboram a eficácia e a segurança de um produto comercializado.

No momento em que uma solicitação IND foi iniciada e o fármaco atinge o estágio de teste em seres humanos, suas farmacocinética, farmacodinâmica e propriedades tóxicas foram avaliadas *in vitro* e em várias espécies de animais, segundo as regulamentações e diretrizes publicadas pelo FDA. Embora o valor de muitas exigências para o teste pré-clínico seja auto-evidente, como os que pesquisam toxicidade direta para os órgãos e caracterizam os efeitos relacionados com as doses, o valor de outras é controverso,

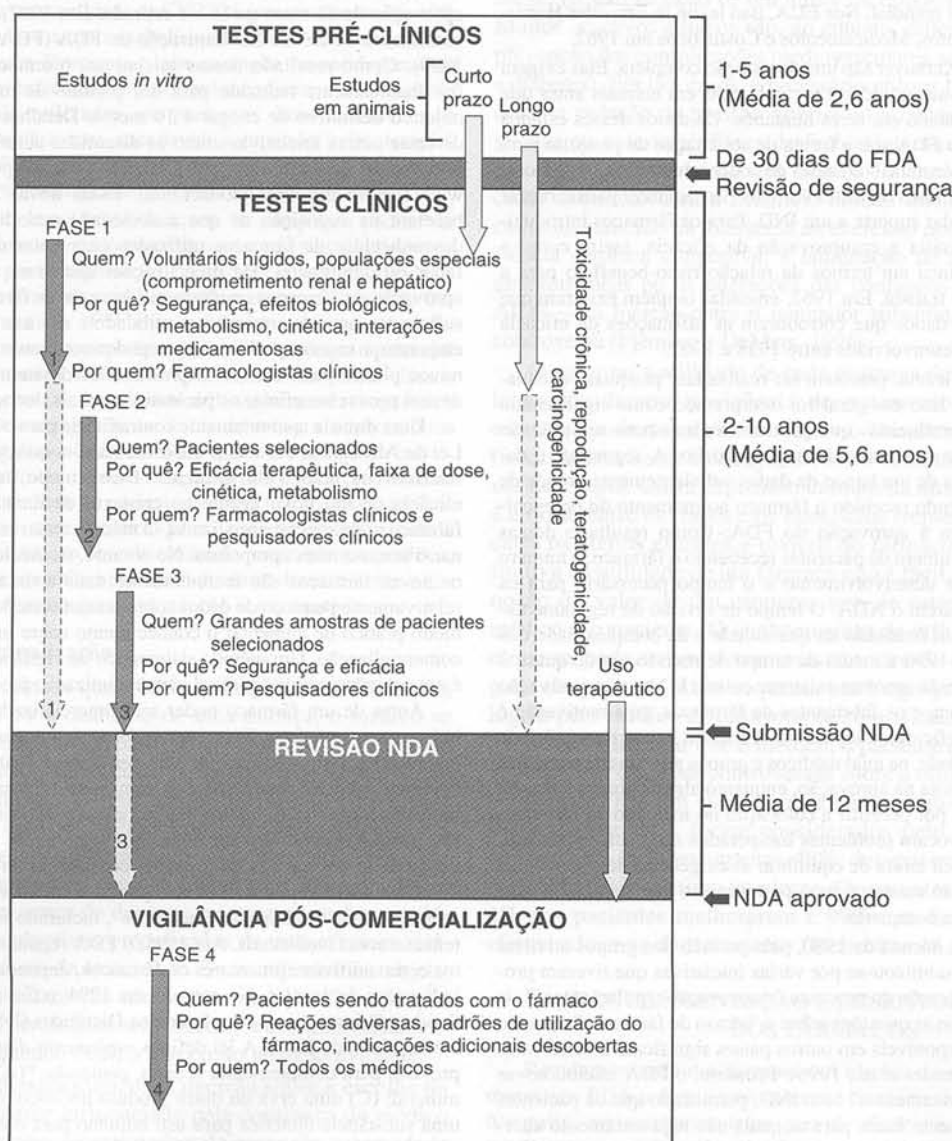


Fig. 3.5 Fases de desenvolvimento dos fármacos nos EUA.

particularmente devido à bem conhecida variação interespecífica dos efeitos dos fármacos. Curiosamente, embora muitos dos testes pré-clínicos não tenham demonstrado de modo convincente prever os efeitos que acabam sendo observados em humanos, o risco de realizar testes rigorosos com um novo fármaco é surpreendentemente baixo.

Ensaio com fármacos em seres humanos nos EUA são geralmente conduzidos em três fases, que devem ser completadas antes de um NDA poder ser submetido para a revisão pelo FDA; essas fases são indicadas na Fig. 3.5. Embora a avaliação do risco seja um objetivo fundamental desses testes, é muito mais difícil que a determinação se um fármaco é ou não eficaz para determinada afecção clínica. Em geral, cerca de 2 ou 3 mil pacientes cuidadosamente selecionados recebem um novo fármaco durante os ensaios clínicos de fase 3. No máximo, apenas poucas centenas são tratados por mais de 3-6 meses, independentemente da duração provável da terapia necessária na prática. Desse modo, os riscos mais profundos e visíveis que ocorrem quase imediatamente após a administração do fármaco podem ser detectados em um ensaio de fase 3, caso ocorram com frequência maior do que 1 para 100 administrações. Os riscos clinicamente importantes porém tardios ou menos frequentes que em 1 para 1.000 administrações podem não ser revelados antes da comercialização. É portanto evidente que muitos efeitos imprevistos adversos e benéficos dos fármacos só são detectados após ele ser amplamente utilizado. O mesmo pode ser afirmado de modo mais convincente sobre a maioria dos efeitos dos fármacos em crianças e fetos, para os quais os estudos experimentais pré-comercialização são restritos. É por isso que muitos países, incluindo os EUA, estabeleceram métodos sistemáticos de vigilância dos efeitos dos fármacos após sua aprovação para distribuição (Brewer e Colditz, 1999; *ver também* adiante).

REAÇÕES ADVERSAS AOS FÁRMACOS E TOXICIDADE FARMACOLÓGICA

Qualquer fármaco, não importa quão banal sejam suas ações terapêuticas, tem o potencial de causar dano. As reações adversas são o preço da terapêutica clínica moderna. Embora o papel do FDA seja o de garantir que os fármacos são seguros e eficazes, ambos os termos são relativos. O benefício previsto de qualquer decisão terapêutica deve ser equilibrado pelos riscos potenciais. Os pacientes, em maior extensão que os médicos, não estão cientes das limitações da fase pré-comercialização do desenvolvimento de um fármaco na definição até de riscos relativamente comuns dos novos fármacos. Como apenas alguns milhares de pacientes são expostos aos fármacos experimentais, em circunstâncias mais ou menos controladas e bem definidas durante o desenvolvimento do fármaco, efeitos adversos com frequência de 1 para 1.000 pacientes podem não ser detectados antes da comercialização. A vigilância pós-comercialização do uso do fármaco é portanto imperativa para detectar efeitos adversos pouco frequentes, porém significativos.

As reações adversas aos fármacos “baseadas no mecanismo” (extensões da principal ação farmacológica do medicamento) são previstas com relativa facilidade pelos estudos pré-clínicos e farmacológicos clínicos. Para as reações adversas “idiossincrásicas”, que resultam da interação do fármaco com fatores exclusivos do hospedeiro e não estão relacionadas com as principais ações do fármaco, as abordagens atuais para “avaliação da segurança”, tanto em ensaios pré-clínicos como em ensaios clínicos, são problemáticas. A relativa raridade das reações idiossincrásicas graves (p. ex., toxicidade grave dermatológica, hematológica ou hepática) apresenta questões de averiguação epidemiológica. Além disso, é claro que um risco populacional de 1 para 1.000 não é distribuído de modo homogêneo entre a população; alguns pacientes, devido a fatores genéticos ou ambientais peculiares, apresentam um risco extremamente elevado, enquanto o restante da população pode apresentar baixo risco, ou nenhum risco. Em contraste com a heterogeneidade humana subjacente ao risco idiossincrásico, os processos padronizados de desenvolvimento de fármacos — particularmente a avaliação pré-clínica utilizando animais de linhagens híbridas mantidos em um ambiente definido, com uma dieta definida e manifestando hábitos

previsíveis — limitam a identificação do risco de reações adversas idiossincrásicas na população humana. A compreensão das bases genéticas e ambientais dos eventos idiossincrásicos adversos mantém a promessa de avaliar o risco individual em vez do populacional, aprimorando assim a segurança geral da farmacoterapia.

Deteção pós-comercialização de reações adversas. Existem várias estratégias para detectar reações adversas após a comercialização de um fármaco, mas o debate continua sobre qual o método mais eficiente e efetivo. As abordagens formais para a avaliação da amplitude de um efeito adverso de um fármaco são os estudos de acompanhamento ou “coorte” de pacientes recebendo determinado fármaco, estudo de “caso de controle”, no qual é avaliado o potencial de um fármaco causar determinada doença, e metanálise de estudos pré e pós-comercialização. Os estudos de coorte podem avaliar a incidência de uma reação adversa, mas não podem, por motivos práticos, descobrir eventos raros. Para ter alguma vantagem significativa sobre os estudos pré-comercialização, um estudo de coorte deve acompanhar no mínimo 10.000 pacientes recebendo o fármaco para detectar com 95% de confiança um evento que ocorra em uma taxa de 1 para 3.300, e o evento só pode ser atribuído ao fármaco se não ocorrer espontaneamente na população de controle. Se o evento ocorrer espontaneamente na população de controle, deve ser acompanhado um número substancialmente maior de pacientes e controles para estabelecer o fármaco como causador do evento (Strom e Tugwell, 1990). A metanálise associa os dados de vários estudos em uma tentativa de discernir benefícios ou riscos suficientemente pouco comuns que um estudo individual não tem capacidade de descobrir (Temple, 1999). Os estudos de caso de controle também podem descobrir eventos raros induzidos por fármacos. No entanto, pode ser difícil estabelecer o grupo de controle apropriado (Feinstein e Horwitz, 1988) e um estudo de caso de controle não pode estabelecer a incidência de um efeito adverso de um fármaco. Além disso, a suspeita de um fármaco como fator causal de uma doença deve ser um estímulo para o início desses estudos de caso de controle.

A amplitude do problema das reações adversas aos fármacos comercializados é difícil de quantificar. Foi estimado que 3%-5% de todas as hospitalizações podem ser atribuídas a reações adversas a fármacos, levando a 300.000 hospitalizações anuais nos EUA. Uma vez hospitalizados, os pacientes têm uma chance de aproximadamente 30% de um evento indesejado relacionado com a farmacoterapia e o risco atribuível a cada série de farmacoterapia é de cerca de 5%. A chance de uma reação farmacológica potencialmente fatal é de 3% por paciente hospitalizado e de aproximadamente 0,4% para cada série terapêutica (Jick, 1984). As reações adversas aos fármacos são as causas mais comuns de doença iatrogênica (Leape *et al.*, 1991).

Devido às deficiências dos estudos de coorte e caso de controle e das metanálises, outras abordagens devem ser utilizadas. A notificação espontânea de reações adversas comprovou ser um modo eficaz de gerar um sinal precoce de que um fármaco possa estar causando um efeito adverso. É o único modo prático de detectar eventos raros, eventos que ocorrem após o uso prolongado do fármaco, efeitos adversos de aparecimento tardio e muitas interações medicamentosas. Nos últimos anos, foram feitos esforços consideráveis para melhorar o sistema de notificação nos EUA, que atualmente é denominado MEDWATCH (Brewer e Colditz, 1999). Ainda assim, o sistema de notificação voluntária nos EUA é deficiente, comparado com os sistemas legalmente obrigatórios do Reino Unido, do Canadá, da Nova Zelândia, da Dinamarca e da Suécia. A maioria dos médicos acredita que a detecção de reações adversas é uma obrigação profissional, mas relativamente poucos na verdade notificam essas reações. Muitos médicos não estão cientes de que o FDA possui um sistema de notificação de reações adversas, mesmo

que esse sistema tenha sido reiteradamente publicado nas principais revistas médicas.

As notificações espontâneas mais importantes são aquelas que descrevem reações graves, tenham elas sido descritas anteriormente ou não. As notificações sobre fármacos recém-comercializados (nos últimos 3 anos) são as mais importantes, mesmo que o médico não possa atribuir um papel causal a determinado fármaco. A principal utilidade desse sistema é a de fornecer sinais precoces de efeitos adversos inesperados, que podem então ser investigados por meio de técnicas mais formais. No entanto, o sistema também serve para monitorar alterações da natureza ou da frequência de reações adversas farmacológicas por envelhecimento da população, alterações da própria doença ou pela introdução de novos tratamentos concomitantes. As fontes primárias de notificação são os médicos responsáveis e alertas; outras fontes potencialmente úteis são enfermeiras, farmacêuticos e estudantes dessas disciplinas. Além disso, a farmácia hospitalar e os comitês de terapêutica e de controle de qualidade frequentemente recebem a tarefa de monitorar reações adversas farmacológicas nos pacientes hospitalizados e suas notificações devem ser encaminhadas ao FDA. Os formulários simples de notificação podem ser adquiridos 24 h por dia, 7 dias por semana, pelo telefone (800)-FDA-1088, ou a notificação pode ser feita diretamente pela Internet (www.fda.gov/medwatch). Além disso, os profissionais de saúde podem entrar em contato diretamente com o laboratório fabricante, que tem a obrigação legal de enviar relatórios para o FDA.

GUIA PARA A "SELVA TERAPÊUTICA"

A enxurrada de novos fármacos nos últimos anos proporcionou muitas melhorias importantes na terapia, mas também criou muitos problemas de igual magnitude. Alguns deles, e não os menos importantes, são a "selva terapêutica", expressão utilizada com referência à associação de um número impressionante de fármacos, à confusão da nomenclatura e à incerteza associada à situação de muitos desses fármacos. A redução da comercialização de congêneres próximos e associações de fármacos e a melhora da qualidade da propaganda são ingredientes importantes para remediar a selva terapêutica. No entanto, os médicos também podem contribuir para solucionar o problema utilizando nomes genéricos em vez de marcas sempre que possível, utilizando protótipos tanto como dispositivos instrutivos como na prática clínica, adotando uma atitude apropriadamente crítica com relação aos novos fármacos e conhecendo e utilizando fontes confiáveis de informações farmacológicas. E, o mais importante, devem desenvolver um "modo de pensar nos fármacos" com base nos princípios farmacológicos.

Nomenclatura dos fármacos. A existência de muitos nomes para cada fármaco, mesmo quando os nomes estão reduzidos a um mínimo, levou à lamentável e confusa situação da nomenclatura dos fármacos. Além do nome químico formal, um novo fármaco geralmente recebe um nome de código pelo laboratório fabricante. Se o fármaco parece promissor e o fabricante quer colocá-lo no mercado, é escolhido um Nome Adotado Americano (USAN) pelo Conselho de USAN, que é conjuntamente subvencionado pela Associação Médica Americana, pela Associação Farmacêutica Americana e pela Convenção da Farmacopéia Americana. Esse é o nome genérico. Se o fármaco for finalmente admitido à *Farmacopéia Americana* (ver adiante), o nome USAN se torna o nome oficial. No entanto, o nome genérico e o oficial de fármacos antigos podem ser diferentes. Subsequentemente, o fármaco irá receber um nome comercial ou marca registrada pelo fabricante. Se o fármaco for comercializado por mais de um laboratório, pode ter vários nomes comerciais. Se forem comercializadas associações do fármaco com outros agentes, cada associação também pode ter um nome comercial diferente.

Há um movimento crescente mundial de adoção do mesmo nome para cada substância terapêutica. Para os novos fármacos, o USAN costuma ser adotado como nome genérico em outros países, mas isso não ocorre com os fármacos antigos. O acordo internacional sobre os nomes dos fármacos é mediado pela Organização Mundial de Saúde e pelas agências de saúde pertinentes dos países cooperantes.

Uma área de confusão e ambigüidade contínuas é a designação da composição estereoquímica no nome de um fármaco. Os nomes genéricos geralmente não dão qualquer indicação da estereoquímica do fármaco, exce-

to de alguns fármacos como a levodopa e a dextroanfetamina. Até os nomes químicos citados pelo Conselho USAN muitas vezes são ambíguos. Os médicos e outros cientistas médicos frequentemente ignoram a estereoisomeria do fármaco e provavelmente continuarão ignorando até o sistema de nomenclatura genérica incorporar informações estereoisoméricas (Gal, 1988).

O nome genérico ou oficial de um fármaco deve ser utilizado sempre que possível, prática adotada neste livro. O uso do nome genérico é claramente menos confuso quando o fármaco está disponível com muitos nomes comerciais e quando o nome genérico identifica mais rapidamente o fármaco de acordo com sua classe farmacológica. O melhor argumento para o nome comercial é que ele frequentemente é mais facilmente pronunciado e lembrado por causa da propaganda.

A Lei de Restauração da Competição de Preços de Fármacos e Termos de Patentes de 1984 permite que versões mais genéricas de nomes de marcas de fármacos sejam aprovadas para comercialização. Quando o médico prescreve fármacos, surge a questão de se dever empregar o nome comercial ou o genérico. O farmacêutico pode substituir uma apresentação equivalente a menos que o médico escreva "sem substituição" ou especifique o fabricante na prescrição. Tendo em vista a discussão anterior sobre a individualização do tratamento farmacológico, é compreensível por que um médico que ajustou cuidadosamente a dose de um fármaco de acordo com as exigências individuais do paciente para um tratamento crônico possa relutar em entregar o controle da fonte do agente que o paciente recebe (Burns, 1999).

Com base em muitas considerações — como a frequência do uso de um fármaco disponível de um único fabricante, o custo global da prescrição e o acréscimo de preço do farmacêutico —, parece que a economia geral para a sociedade da prescrição da apresentação genérica mais barata é de cerca de 5% (ver Trout e Lee, 1981). Evidentemente, as economias individuais podem ser muito maiores. Por outro lado, o custo mais baixo da venda por atacado de apresentações genéricas algumas vezes não é passado para o consumidor (Bloom *et al.*, 1986). E o mais importante, prescrever um nome genérico pode fazer com que o paciente receba uma apresentação de qualidade inferior ou biodisponibilidade incerta, tendo sido relatados fracassos terapêuticos devido à redução da biodisponibilidade (Hendeles *et al.*, 1993). Para lidar com esse problema, o FDA estabeleceu padrões de biodisponibilidade e recolheu informações sobre a intercambialidade de produtos farmacológicos, que são publicados todos os anos (*Produtos Farmacológicos Aprovados por Avaliações da Equivalência Terapêutica*). Devido ao potencial de economia para o paciente e a simplificação da "selva terapêutica", os nomes genéricos devem ser utilizados durante a prescrição, exceto para os fármacos com baixo índice terapêutico e diferenças conhecidas de biodisponibilidade entre os produtos comercializados (Hendeles *et al.*, 1993).

Uso de protótipos. É evidentemente fundamental para o médico estar inteiramente familiarizado com as propriedades farmacológicas de um fármaco antes de administrá-lo. Em decorrência disso, o paciente irá se beneficiar se o médico evitar a tentação de escolher o esquema do paciente entre muitos fármacos diferentes. A necessidade de agentes terapêuticos para um médico habitualmente pode ser satisfeita pelo conhecimento integral de um ou dois fármacos em cada categoria terapêutica. Inevitavelmente, um pequeno número de fármacos pode ser utilizado de modo mais eficaz. Quando o caso clínico demandar um fármaco que o médico utiliza com pouca frequência, ele deve se sentir obrigado a estudar seus efeitos, ter grande cautela em sua administração e aplicar os procedimentos necessários para monitorar seus efeitos.

Para fins didáticos neste livro, a confusão criada pelo tumulto de fármacos semelhantes é reduzida pela restrição aos principais protótipos de cada classe farmacológica. Um protótipo didático é frequentemente o agente com maior probabilidade de ser empregado na prática clínica, mas esse nem sempre é o caso. Um determinado fármaco pode ser mantido como protótipo, mesmo que um novo congênere seja clinicamente superior, quer porque se tenha mais conhecimento sobre o fármaco antigo, quer porque este é mais ilustrativo para toda a classe de agentes.

Atitude com relação aos novos fármacos. Uma atitude razoável com relação aos novos fármacos é resumida pelo ditado que

aconselha o médico a "não ser o primeiro a usar um novo fármaco, nem o último a descartar o antigo". Apenas uma pequena parte dos novos fármacos representa um avanço terapêutico significativo. A limitação das informações sobre toxicidade e eficácia no momento da liberação de um fármaco já foi enfatizada anteriormente, e isso é particularmente pertinente às comparações com os antigos agentes da mesma classe terapêutica. No entanto, os importantes avanços terapêuticos dos últimos 50 anos, ressaltam a obrigação de se manter a par dos avanços significativos na farmacoterapia.

FONTES DE INFORMAÇÕES SOBRE OS FÁRMACOS

A necessidade do médico de informações objetivas, concisas e bem organizadas sobre fármacos é óbvia. Entre as fontes disponíveis, há os livros de farmacologia e terapêutica, as principais revistas médicas, compêndios farmacológicos, seminários e seminários profissionais e propaganda. Apesar dessa cornucópia de informações, os porta-vozes médicos responsáveis insistem que a maioria dos médicos não consegue extrair dados objetivos e não tendenciosos necessários para a prática de uma terapêutica racional (Woosley, 1994).

Dependendo de seu objetivo e âmbito, os livros de farmacologia fornecem (em proporções variadas) princípios básicos de farmacologia, apreciação crítica das categorias úteis dos agentes terapêuticos e descrições detalhadas de fármacos ou protótipos que servem como padrões de referência para a avaliação de novos fármacos. Além disso, a farmacodinâmica e a fisiologia patológica são correlacionadas. A terapêutica é considerada em praticamente todos os livros de medicina, mas freqüentemente de modo superficial.

A fonte de informações mais freqüentemente utilizada pelos médicos segundo uma enquete comercial é o *Physicians' Desk Reference* (PDR), subvencionado pelos laboratórios cujas marcas aparecem nele. Não há dados comparativos sobre eficácia, segurança ou custo. As informações são idênticas às contidas nas bulas, que são amplamente baseadas nos resultados de testes de fase 3; seu principal valor é o de informar quais as indicações de uso de um fármaco aprovadas pelo FDA.

Há, no entanto, diversas fontes baratas, não-tendenciosas, de informações sobre o uso clínico de fármacos, que fornecem dados comparativos equilibrados. Todas reconhecem que o uso legítimo de um fármaco em particular pelo médico não se limita aos rótulos aprovados pelo FDA nas bulas. A *Distribuição de Informações da Farmacopéia Americana* (USPDI), publicada pela primeira vez em 1980, tem dois volumes. Um, *Informações sobre fármacos para o profissional de saúde*, consiste em monografias dos fármacos contendo informações práticas, clinicamente significativas, com o objetivo de minimizar os riscos e aumentar os benefícios dos fármacos. As monografias são desenvolvidas pela equipe da USP, sendo revisadas por equipes de conselheiros e outros revisores. O volume *Orientação ao paciente* tem por objetivo reforçar, em linguagem leiga, o aconselhamento oral dado pelo terapeuta, que pode ser fornecido ao paciente por escrito. Esses volumes são publicados

com freqüência. A publicação intitulada *Drug Evaluations da AMA* compilada pelo Departamento de Fármacos da Associação Médica Americana em cooperação com a Sociedade Americana de Farmacologia Clínica e Terapêutica inclui informações gerais sobre o uso de fármacos em casos especiais (p. ex., pediatria, geriatria, insuficiência renal etc.) e reflete o consenso de uma equipe sobre o uso clínico eficaz dos agentes terapêuticos. *Facts and Comparisons* também é uma publicação organizada por classes farmacológicas, sendo atualizada mensalmente. As informações nas monografias são apresentadas de modo convencional e incorporam as informações aprovadas pelo FDA, complementadas por dados atuais obtidos da literatura biomédica. Uma característica útil é a abrangente lista de apresentações com um "Índice de Custos", um índice do preço médio no atacado para quantidades equivalentes de fármacos semelhantes ou idênticos. Muitas dessas publicações estão disponíveis em disquete ou CD-ROM para PC.

A propaganda dos laboratórios — em forma de malas-diretas, anúncios em revistas, apresentações, cortesias profissionais ou pela propaganda — tem a intenção de ser persuasiva, e não didática. A indústria farmacêutica não pode, não deve e realmente não se propõe a ser responsável pela educação dos médicos para o uso de fármacos.

Mais de 1.500 revistas médicas são publicadas regularmente nos EUA. No entanto, das duas ou três dúzias de revistas médicas com circulação acima de 70.000 exemplares, a grande maioria é enviada gratuitamente para os médicos e paga pelos laboratórios. Além disso, suplementos especiais de algumas revistas com artigos selecionados são inteiramente subvencionados por um único laboratório cujo produto é caracterizado com destaque e descrito favoravelmente. Publicações objetivas, que não são subvencionadas por laboratórios farmacêuticos, incluem *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, dedicada a artigos originais avaliando as ações e os efeitos de fármacos em humanos, e *Drugs*, que publica periodicamente revisões de fármacos e classes de fármacos. As publicações *New England Journal of Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Lancet* e *Postgraduate Medicine* oferecem relatos e revisões terapêuticas esporádicos. O *Prescriber's Letter* (www.prescribersletter.com) é um boletim que oferece alertas e conselhos práticos sobre antigos e novos fármacos. O *Medical Letter* (www.medletter.com) oferece resumos objetivos em um boletim quinzenal de trabalhos científicos e avaliações de consultores sobre segurança, eficácia e justificativa teórica para o uso de um fármaco.

A *United States Pharmacopeia* (USP) e o *National Formulary* (NF) foram reconhecidos como "compêndios oficiais" pela Lei Federal de Alimentos e Medicamentos de 1906. Os agentes terapêuticos utilizados na prática médica nos EUA são descritos e definidos com relação à fonte, química, às propriedades físicas, aos testes de identidade e pureza, análise e armazenamento. Os dois compêndios oficiais são atualmente publicados em um único volume.

BIBLIOGRAFIA

Bloom, B.S., Wierz, D.J., and Pauly, M.V. Cost and price of comparable branded and generic pharmaceuticals. *JAMA*, 1986, 256:2523-2530.
 deWildt, S.N., Kearns, G.L., Leeder, J.S., and van den Anker, J.N. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin. Pharmacokinet.*, 1999, 37:485-505.
 Echt, D.S., Liebson, P.R., Mitchell, L.B., Peters, R.W., Obias-Manno, D., Barker, A.H., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, H.L., Huth, M.L., and Richardson, D.W. Mortality and morbidity in patients receiving encainide,

flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324:781-788.
 Feinstein, A.R. An additional basic science for clinical medicine. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99:393-397, 544-550, 705-712, 843-848.
 Fugh-Berman, A. Herb-drug interactions. *Lancet*, 2000, 355:134-138.
 Guyatt, G., Sackett, D., Taylor, D.W., Chong, J., Roberts, R., and Pugsley, S. Determining optimal therapy—randomized trials in individual patients. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314:889-892.

- Jachuck, S.J., Brierley, H., Jachuck, S., and Wilcox, P.M. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J.R. Coll. Gen. Pract.*, **1982**, 32:103-105.
- Kim, R.B., Wandel, C., Leake, B., Cvetkovic, M., Fromm, M.F., Dempsey, P.J., Roden, M.M., Belas, F., Chaudhary, A.K., Roden, D.M., Wood, A.J., and Wilkinson, G.R. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm. Res.*, **1999**, 16:408-414.
- Krishan, A., Fitz, C.M., and Andritsch, I. Drug retention, efflux, and resistance in tumor cells. *Cytometry*, **1997**, 29:279-285.
- Lambert, G.H., Schoeller, D.A., Kotake, A.N., Flores, C., and Hay, D. The effect of age, gender, and sexual maturation on the caffeine breath test. *Dev. Pharmacol. Ther.*, **1986**, 9:375-388.
- LaRosa, J.C., He, J., and Vupputuri, S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, **1999**, 282:2340-2346.
- Leape, L.L., Brennan, T.A., Laird, N., Lawthers, A.G., Localio, A.R., Barnes, B.A., Hebert, L., Newhouse, J.P., Weiler, P.C., and Hiatt, H. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N. Engl. J. Med.*, **1991**, 324:377-384.
- Lindenbaum, J., Rund, D.G., Butler, V.P. Jr., Tse-Eng, D., and Saha, J.R. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N. Engl. J. Med.*, **1981**, 305:789-794.
- Penno, M.B., and Vesell, E.S. Monogenic control of variations in antipyrine metabolism. New polymorphism of hepatic drug oxidation. *J. Clin. Invest.*, **1983**, 71:1698-1709.
- Young, F.E., Norris, J.A., Levitt, J.A., and Nightingale, S.L. The FDA's new procedure for the use of investigational drugs in treatment. *JAMA*, **1988**, 259:2267-2270.
- Yuan, R., Parmelee, T., Balian, J.D., Uppoor, R.S., Ajayi, F., Burnett, A., Lesko, L.J., and Marroum, P. In vitro metabolic interaction studies: experience of the Food and Drug Administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999**, 66:9-15.
- MONOGRAFIAS E ARTIGOS**
- Brewer, T., and Colditz, G.A. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA*, **1999**, 281:824-829.
- Bucher, H.C., Guyatt, G.H., Cook, D.J., Holbrook, A., and McAlister, F.A. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate endpoints. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, **1999**, 282:771-778.
- Burns, M. Management of narrow therapeutic index drugs. *J. Thromb. Thrombolysis*, **1999**, 7:137-143.
- Conroy, S., McIntyre, J., Choonara, I., and Stephenson, T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2000**, 49:93-97.
- Feinstein, A.R. "Clinical judgment" revisited: the distraction of quantitative models. *Ann. Intern. Med.*, **1994**, 120:799-805.
- Feinstein, A.R. Statistical reductionism and clinicians' delinquencies in humanistic research. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999**, 66:211-217.
- Feinstein, A.R., and Horwitz, R.I. Choosing cases and controls: the clinical epidemiology of "clinical investigation." *J. Clin. Invest.*, **1988**, 81:1-5.
- Fleming, T.R., and DeMets, D.L. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann. Intern. Med.*, **1996**, 125:605-613.
- Gal, J. Stereoisomerism and drug nomenclature. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1988**, 44:251-253.
- Guyatt, G.H., Feeny, D.H., and Patrick, D.L. Measuring health-related quality of life. *Ann. Intern. Med.*, **1993**, 118:622-629.
- Harris, R.Z., Benet, L.Z., and Schwartz, J.B. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, **1995**, 50:222-239.
- Hendeles, L., Hochhaus, G., and Kazeronian, S. Generic and alternative brand-name pharmaceutical equivalents: select with caution. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **1993**, 50:323-329.
- Iaccarino, G., Lefkowitz, R.J., and Koch, W.J. Myocardial G protein-coupled receptor kinases: implications for heart failure therapy. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, **1999**, 111:399-405.
- Ingelman-Sundberg, M., Oscarson, M., and McLellan, R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1999**, 20:342-349.
- Jick, H. Adverse drug reactions: the magnitude of the problem. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1984**, 74:555-557.
- Kaitin, K.I., Richard, B.W., and Lasagna, L. Trends in drug development: the 1985-86 new drug approvals. *J. Clin. Pharmacol.*, **1987**, 27:542-548.
- Kessler, D.A., Hass, A.E., Feiden, K.L., Lumpkin, M., and Temple, R. Approval of new drugs in the United States. Comparison with the United Kingdom, Germany, and Japan. *JAMA*, **1996**, 276:1826-1831.
- Koch-Weser, J. Serum drug concentrations as therapeutic guides. *N. Engl. J. Med.*, **1972**, 287:227-231.
- Passamani, E. Clinical trials—are they ethical? *N. Engl. J. Med.*, **1991**, 324:1589-1592.
- Peck, C.C. Understanding consequences of concurrent therapies. *JAMA*, **1993**, 269:1550-1552.
- Sherman, L.A., Temple, R., and Merkatz, R.B. Women in clinical trials: an FDA perspective. *Science*, **1995**, 269:793-795.
- Shulman, S.R., and Kaitin, K.I. The Prescription Drug User Fee Act of 1992: A 5-year experiment for industry and the FDA. *Pharmacoeconomics*, **1996**, 9:121-133.
- Smith, W.M. Drug choice in disease states. In: *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 2nd ed. (Melmon, K.L., and Morelli, H.F., eds.) New York, Macmillan, **1978**, pp. 3-24.
- Strom, B.L., and Tugwell, P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann. Intern. Med.*, **1990**, 113:179-181.
- Suydam, L.A., and Elder, D.K. FDAMA update. *Food Drug Law J.*, **1999**, 54:21-33.
- Temple, R. Meta-analysis and epidemiologic studies in drug development and postmarketing surveillance. *JAMA*, **1999**, 281:841-844.
- Temple, R.J. When are clinical trials of a given agent vs. placebo no longer appropriate or feasible? *Control. Clin. Trials*, **1997**, 18:613-620.
- Trout, M.E., and Lee, A.M. Generic substitution: a boon or a bane to the physician and the consumer? In: *Drug Therapeutics: Concepts for Physicians*, (Melmon, K.L., ed.) New York, Elsevier North-Holland, Inc., **1981**.
- Wax, P.M. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. *Ann. Intern. Med.*, **1995**, 122:456-461.
- Woosley, R.L. Centers for education and research in therapeutics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1994**, 55:249-255.

PRINCÍPIOS DA TOXICOLOGIA E TRATAMENTO DO ENVENENAMENTO

Curtis D. Klaassen

As substâncias químicas transformadas em fármacos devem ter eficácia terapêutica e ser seguras. Infelizmente, todas as substâncias químicas têm potencial para causar efeitos indesejáveis. Por essa razão, durante o desenvolvimento dos fármacos, é essencial escolher compostos químicos que tenham uma margem de segurança entre a dose que produz o efeito desejado (terapêutico) e a que causa efeitos indesejáveis (tóxicos). A margem de segurança de alguns fármacos é pequena e algumas pessoas ingerem doses excessivas intencionalmente. Por esse motivo, os efeitos tóxicos dos fármacos são encontrados com frequência.

O médico deve estar ciente de que os sintomas que um paciente apresenta podem ser devidos à exposição química, seja a um fármaco ou outra substância química. Neste capítulo, resumimos os princípios pelos quais as substâncias químicas exercem efeitos tóxicos, assim como os fundamentos do tratamento dos envenenamentos.

PRINCÍPIOS DA TOXICOLOGIA

Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos adversos das substâncias químicas nos organismos vivos. Em geral, a disciplina é subdividida em várias áreas importantes. O toxicologista descritivo realiza testes de toxicidade (*descritos adiante*), visando obter informações que possam ser usadas para avaliar o risco que a exposição a uma substância química acarreta aos seres humanos e ao ambiente. O toxicologista mecanicista tenta determinar como os compostos químicos provocam efeitos deletérios nos organismos vivos. Tais estudos são fundamentais ao desenvolvimento dos testes de previsão dos riscos, para facilitar a pesquisa de substâncias químicas mais seguras, e ao tratamento racional das manifestações de toxicidade. O toxicologista regulador avalia se um fármaco ou outra substância química implica risco suficientemente baixo que justifique sua disponibilidade para a finalidade pretendida.

A Food and Drug Administration (FDA) regulamenta os fármacos, dispositivos médicos, cosméticos e aditivos alimentares no comércio interestadual dos EUA. No caso dos aditivos alimentares, a FDA tenta determinar a ingestão diária aceitável (IDA), que pode ser consumida durante toda a vida, sem causar qualquer risco apreciável. A Environmental Protection Agency (EPA) é responsável pela regulamentação dos pesticidas, compostos químicos tóxicos, detritos perigosos e poluentes tóxicos na água e no ar. A Occupational Safety and Health Administration (OSHA) determina se os empregadores estão oferecendo condições de trabalho apropriadas, que garantam a segurança dos empregados. Os empregadores devem manter as concentrações de todos os compostos químicos no ar do ambiente de trabalho dentro de um valor limítrofe (VL). A Consumer Products Safety Commission regulamenta todos os artigos vendidos para uso nos lares, escolas ou para atividades recreativas, com exceção dos produtos controlados pela FDA e pela EPA.

Dois áreas especializadas da toxicologia são particularmente importantes para a medicina. A toxicologia forense, que combina

química analítica com toxicologia fundamental, dedica-se aos aspectos médico-legais relacionados com as substâncias químicas. Os toxicologistas forenses ajudam nas investigações pós-morte, visando descobrir a causa ou as circunstâncias da morte. A toxicologia clínica enfatiza as doenças causadas ou associadas unicamente às substâncias tóxicas. Os toxicologistas clínicos tratam dos pacientes envenenados por fármacos e outros compostos químicos e desenvolvem novas técnicas para o diagnóstico e o tratamento dessas intoxicações.

O médico deve avaliar a possibilidade de que os sinais e sintomas de um paciente possam ser causados por substâncias químicas tóxicas presentes no ambiente ou administradas como agentes terapêuticos. Muitos dos efeitos adversos dos fármacos simulam sintomas de uma doença. A avaliação dos princípios da toxicologia é importante para o reconhecimento e o tratamento desses problemas clínicos.

RELAÇÃO DE DOSE-RESPOSTA

O estudo da relação de dose-resposta ou de dose-efeito é extremamente importante para os toxicologistas. Existe uma relação de dose-resposta gradativa em determinado indivíduo e uma relação de dose-resposta quântica para a população (*ver Cap. 3*). As doses gradativas de um fármaco administrado a determinado indivíduo geralmente levam ao aumento da magnitude da resposta à medida que a dose aumenta. Numa relação de dose-resposta quântica, a percentagem da população afetada cresce à medida que a dose aumenta, sendo uma relação quântica porque o efeito é especificado como presente ou ausente em determinado indivíduo (*ver Fig. 3.3*). Esse fenômeno de dose-resposta quântica é extremamente importante em toxicologia e usado para determinar a dose letal média (DL₅₀) dos fármacos e outros compostos químicos.

A DL₅₀ é determinada experimentalmente. Em geral, a substância química a ser estudada é administrada a camundongos ou ratos (por via oral ou intraperitoneal) em várias doses (geralmente quatro ou cinco) na faixa letal (*Fig. 4.1A*). Para obter uma descrição linear dos dados, a resposta (morte) pode ser convertida em unidades de desvio da média, ou *probitos**.

Um probito descreve o desvio da média; desta forma, um probito de 5 corresponde a uma resposta de 50% e, como cada probito equivale a um desvio-padrão, um probito de 4 corresponde a 16% e um probito de 6 equivale a 84%. Um gráfico ilustrando a percentagem da população que respondeu (em unidades probito), com relação à dose logarítmica, resulta numa linha reta (*Fig. 4.1B*). A DL₅₀ é determinada traçando-se uma linha vertical desde o ponto na linha em que o probito equivale a 5 (mortalidade de 50%). A inclinação da curva de dose-resposta também é importante. As DL₅₀ dos dois compostos exemplificados na *Fig. 4.1* são iguais (10 mg/kg). Contudo, as inclinações das curvas de dose-resposta são muito diferentes. Numa dose igual à metade da DL₅₀ (5 mg/kg), menos de 5% dos animais

* N.R.T.: expressão portuguesa do inglês *probit*, que por sua vez é abreviatura resultante da contração de *probability units*, ou seja, unidades de probabilidade.

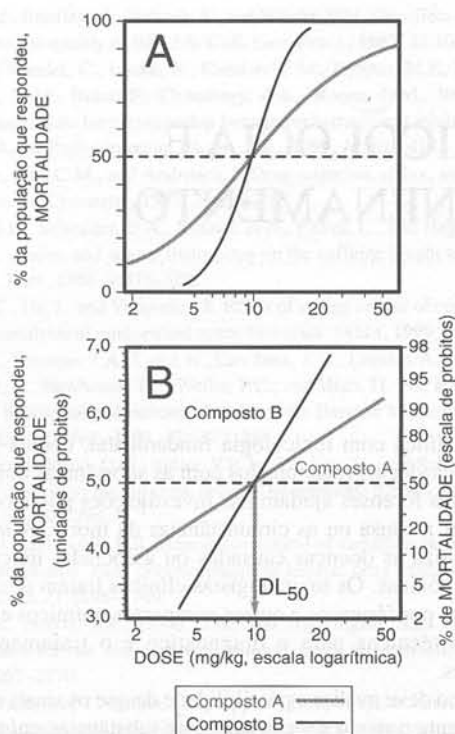


Fig. 4.1 Relações de dose-resposta.

- A. A resposta tóxica a uma substância química é avaliada em várias doses na faixa tóxica ou letal. O ponto intermediário da curva representando a percentagem da população que respondeu (neste caso, a resposta é a MORTE) *versus* dose (escala logarítmica) assinala a DL₅₀, ou concentração do fármaco que é letal para 50% da população. B. Uma transformação linear dos dados ilustrados em A pode ser conseguida colocando-se num gráfico o log da dose administrada *versus* a percentagem da população morta em unidades probito.

expostos ao composto B morreriam, mas 30% dos animais expostos ao composto A morreriam.

A resposta quântica, ou “tudo ou nada”, não se restringe à letalidade. Como foi descrito no Cap. 3, curvas de dose-efeito semelhantes podem ser desenvolvidas para qualquer efeito produzido pelas substâncias químicas.

RISCO E SUA AVALIAÇÃO

Existem diferenças marcantes nas DL₅₀ dos vários compostos químicos. Alguns provocam a morte em doses equivalentes a uma fração do micrograma (a DL₅₀ da toxina botulínica é de 10 pg/kg); outros podem ser relativamente inofensivos em doses de vários gramas ou mais. Embora tenham sido descritas categorias de toxicidade com alguma utilidade prática, baseadas na quantidade necessária para causar a morte, geralmente não é fácil diferenciar entre as substâncias químicas atóxicas e tóxicas. Paracelso (1493-1541) afirmava que “Todas as substâncias são venenos; não existe uma que não o seja. A dose certa diferencia um veneno de um remédio”. Embora a sociedade espere que o toxicologista classifique todas as substâncias químicas como seguras ou tóxicas, isto não é possível. A questão principal é o *risco* associado ao uso de determinado composto químico, e não se ele é tóxico ou seguro. Na avaliação do risco, também é importante levar em consideração os efeitos lesivos da substância química, que podem ser atribuídos direta ou indiretamente aos efeitos deletérios provocados no ambiente, quando ela for usada na quantidade e na forma recomendadas. Dependendo do uso e do descarte de uma substância química, um composto extremamente tóxico pode acabar sendo menos lesivo que uma substância relativamente atóxica.

Hoje, há muita preocupação quanto ao risco da exposição às substâncias químicas que provocaram câncer em animais de laboratório. Não está claro se a maioria desses compostos químicos também causa câncer nos seres humanos. Os órgãos regulamentadores usam uma dentre três abordagens frente aos carcinógenos químicos potenciais. No caso dos aditivos alimentares, a FDA é muito cautelosa, pois grandes números de pessoas provavelmente estarão expostos às substâncias químicas e esses compostos por certo não trazem quaisquer efeitos benéficos aos indivíduos. No caso dos fármacos, a FDA avalia os riscos e benefícios relativos para os pacientes. Dessa forma, não é provável que aprove o uso de um fármaco que provoca tumores nos animais de laboratório, caso deva ser usado para tratar uma doença branda; no entanto, a FDA pode liberar seu uso para uma enfermidade grave. Na verdade, a maioria dos agentes quimioterápicos usados no câncer também é de carcinógenos químicos.

Na regulamentação dos carcinógenos ambientais, a EPA tenta limitar a exposição durante a vida, de forma que a incidência do câncer devido a determinada substância química não seja superior a um caso por 1.000.000 de pessoas. Para determinar a exposição diária permitida para os seres humanos, os pesquisadores usam modelos matemáticos para extrapolar as doses dos compostos químicos que produzem uma incidência específica de tumores nos animais de laboratório (em geral, na faixa de 10-20%), visando determinar a dose que produziria câncer em apenas uma em cada 1.000.000 de pessoas. Os modelos usados são conservadores e acredita-se que ofereçam proteção adequada contra riscos indesejáveis atribuídos à exposição aos carcinógenos potenciais.

Exposição aguda *versus* crônica. Os efeitos da exposição aguda a uma substância química geralmente são diferentes dos que ocorrem depois da exposição subaguda ou crônica. A exposição aguda ocorre quando a dose for administrada de uma só vez. A exposição crônica tende a envolver quantidades pequenas da substância e períodos longos de tempo, geralmente levando à acumulação lenta do composto químico no corpo. A avaliação dos efeitos tóxicos *cumulativos* está suscitando interesse crescente, em virtude da exposição crônica a concentrações baixas de várias substâncias químicas naturais e sintéticas encontradas no ambiente.

Preparações químicas dos fármacos que causam toxicidade. O fármaco “original” administrado ao paciente geralmente é a preparação química que exerce o efeito terapêutico desejado. Da mesma forma, os efeitos tóxicos dos fármacos costumam ser devidos aos efeitos deletérios do composto original. Entretanto, os efeitos tóxicos dos fármacos (assim como seus efeitos terapêuticos) e outras substâncias químicas também podem ser devidos aos seus metabólitos, produzidos pelas enzimas, pela luz ou pelas espécies reativas do oxigênio.

Metabólitos tóxicos. Os metabólitos de algumas substâncias químicas são responsáveis por seus efeitos tóxicos. Muitos inseticidas organofosforados sofrem biotransformação pelo sistema do citocromo P450, gerando compostos responsáveis por seus efeitos tóxicos; por exemplo, o paration é biotransformado em paraoxon (ver Fig. 4.2). O último composto é um metabólito estável, que se liga e inativa a colinesterase. Alguns metabólitos dos fármacos não são quimicamente estáveis e são conhecidos como *intermediários reativos*. Um exemplo de intermediário reativo tóxico é o metabólito do paracetamol (ver Fig. 4.3), muito reativo e que se liga a nucleofílicos como a glutatona; quando as reservas do último composto são esgotadas, o metabólito liga-se aos macrogrânulos celulares e este é o mecanismo pelo qual o paracetamol destrói as células hepáticas. O paration e o paracetamol são mais tóxicos quando a atividade das enzimas do citocromo P450 estiver aumentada, por exemplo, depois da exposição a etanol ou fenobarbital, porque tais enzimas são responsáveis pela produção dos metabólitos tóxicos (ver Cap. 1).

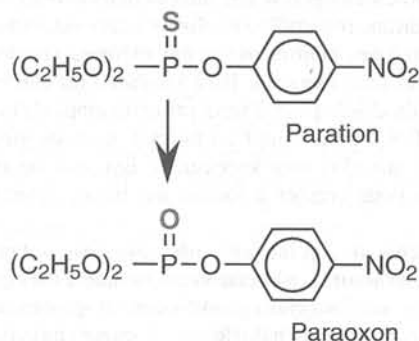


Fig. 4.2 Biotransformação do paration.

Reações fototóxicas e fotoalérgicas. Algumas substâncias químicas são transformadas em metabólitos tóxicos pela biotransformação produzida pelas enzimas hepáticas. Contudo, outros compostos químicos podem ser ativados na pele, depois da exposição a radiação ultravioleta e/ou luz visível. Na fotoalergia, a radiação absorvida por um fármaco (p. ex., sulfonamida) provoca sua transformação num produto que é um alergênio mais potente que o composto original. Ao contrário das reações fotoalérgicas, os fenômenos fototóxicos não envolvem um processo imunológico. Os fármacos absorvidos topicamente pela pele, ou que chegaram aos tecidos cutâneos pela

circulação sistêmica, podem ser envolvidos nas reações fotoquímicas da pele, podendo ocasionar diretamente reações de fotossensibilidade induzidas por reações químicas ou acentuar os efeitos habituais da luz solar. Tetraciclina, sulfonamidas, clorpromazina e ácido nalidíxico são exemplos de substâncias químicas fototóxicas; em geral, esses fármacos são inócuos para a pele, caso não haja exposição à luz.

Espécies reativas do oxigênio. O paraquat é um herbicida que pode causar lesão pulmonar grave. Seus efeitos tóxicos não são devidos ao composto original ou a seus metabólitos, mas sim às espécies reativas do oxigênio, que são produzidas durante a redução de um elétron do paraquat, seguida da doação deste elétron ao oxigênio (ver Fig. 4.4).

ESPECTRO DOS EFEITOS INDESEJÁVEIS

O espectro dos efeitos indesejáveis das substâncias químicas pode ser amplo e mal-definido (ver Fig. 4.5). Em terapêutica, um fármaco geralmente produz vários efeitos, mas apenas um é considerado como objetivo principal do tratamento; a maioria dos outros efeitos é classificada como *efeitos indesejáveis* desse fármaco para tal indicação terapêutica. Os *efeitos colaterais* dos fármacos geralmente não são deletérios, por exemplo, o ressecamento da boca associado ao tratamento com antidepressivos tricíclicos. A classificação mecanicista dos *efeitos tóxicos* é um pré-requisito para que eles sejam evitados ou, caso venham a ocorrer, sejam tratados eficazmente com medidas racionais.

Tipos de reações tóxicas. Os efeitos tóxicos dos fármacos podem ser classificados como farmacológicos, patológicos ou genotóxicos (alterações do DNA) e sua incidência e gravidade estão relacionadas, pelo menos parcialmente, com a concentração da substância química no organismo. Um exemplo de efeito tóxico farmacológico é a depressão excessiva do sistema nervoso central (SNC) causada pelos barbitúricos; um exemplo de efeito patológico é a lesão hepática causada pelo paracetamol; e um exemplo de efeito genotóxico é a neoplasia induzida por uma mostarda nitrogenada. Se a concentração da substância química nos tecidos não ultrapassar um nível crítico, os efeitos geralmente serão reversíveis. Em geral, os efeitos farmacológicos desaparecem, quando a concentração do fármaco ou da substância química nos tecidos é reduzida pela biotransformação ou excreção do organismo. Os efeitos patológicos e genotóxicos podem ser reparados. Se tais efeitos forem graves, o paciente pode morrer em pouco tempo; se a lesão mais sutil do DNA não for reparada, o indivíduo pode desenvolver câncer em alguns meses ou anos (no caso dos animais de laboratório) ou uma década ou mais (no caso dos seres humanos).

Efeitos tóxicos locais versus sistêmicos. Efeito tóxico local é a reação que se desenvolve no local do primeiro contato entre o sistema biológico e um composto tóxico. Os efeitos locais podem ser causados pela ingestão de substâncias cáusticas, ou pela inalação de compostos irritantes. Os efeitos tóxicos sistêmicos dependem da absorção e da distribuição do composto tóxico; com exceção dos compostos químicos altamente reativos, a maioria das

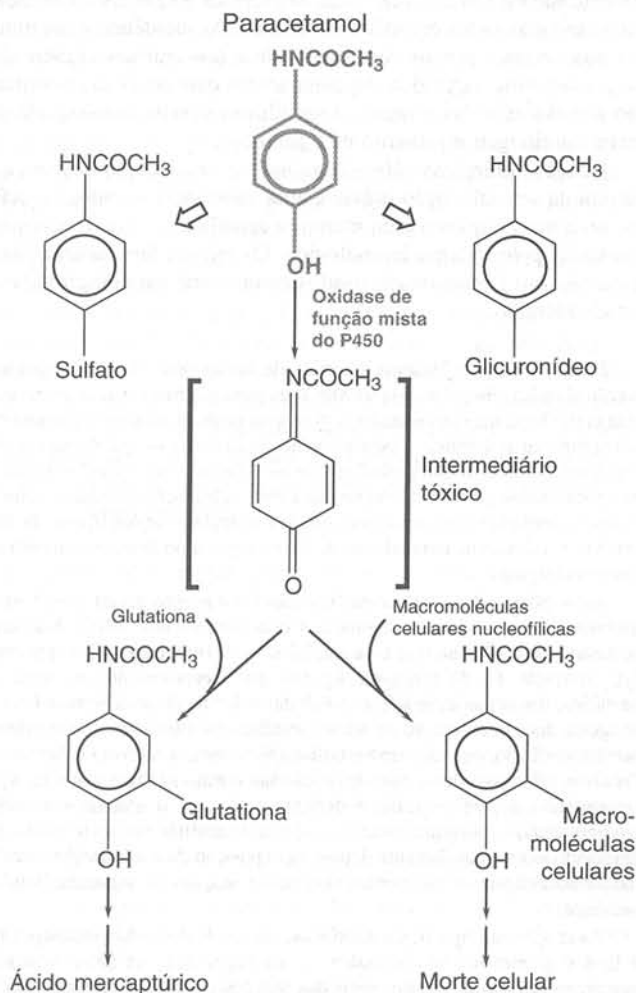


Fig. 4.3 Etapas do metabolismo do paracetamol.

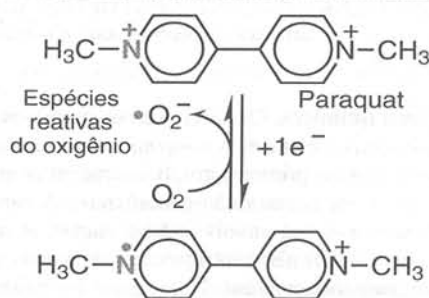


Fig. 4.4 Biotransformação do paraquat.



Fig. 4.5 Classificação dos efeitos das substâncias químicas.

substâncias causa efeitos tóxicos sistêmicos. Esses dois tipos de toxicidade não se excluem mutuamente. Por exemplo, o chumbo tetraetílico lesa a pele no local de contato e exerce efeitos deletérios no SNC depois de sua absorção para a circulação.

A maioria dos compostos tóxicos sistêmicos afeta predominantemente um ou alguns órgãos. O órgão-alvo da toxicidade não é necessariamente aquele em que a substância química se acumula. Por exemplo, o chumbo concentra-se nos ossos, mas seu efeito tóxico principal ocorre nos tecidos moles; o DDT (clorofenotano) concentra-se nos tecidos adiposos, mas não exerce efeitos tóxicos conhecidos nesses tecidos.

O SNC é afetado mais comumente pelos efeitos tóxicos sistêmicos, mas alguns compostos químicos com efeitos predominantes em outros órgãos também lesam o cérebro. Em ordem decrescente de acometimento pelos efeitos tóxicos sistêmicos estão o sistema circulatório; o sangue e o sistema hematopoiético; os órgãos viscerais como fígado, rim e pulmão; e a pele. Os músculos e ossos são afetados com menos frequência. No caso das substâncias que exercem efeitos predominantemente locais, a frequência da reação tissular depende em grande parte da via de acesso (pele, trato gastrointestinal ou respiratório).

Efeitos tóxicos reversíveis e irreversíveis. Os efeitos dos fármacos nos seres humanos devem, sempre que for possível, ser reversíveis; caso contrário, os fármacos poderiam ser inaceitavelmente tóxicos. Se a substância química causa lesão de um tecido, a capacidade de regeneração ou recuperação desse tecido determina, em grande parte, a reversibilidade do efeito. As lesões em tecidos como o fígado, que tem grande capacidade de regeneração, geralmente são reversíveis; as lesões do SNC são praticamente irreversíveis, tendo em vista que os neurônios cerebrais são células altamente diferenciadas, que possuem muito pouca capacidade de divisão e regeneração.

Toxicidade tardia. A maioria dos efeitos tóxicos dos fármacos ocorre num intervalo previsível (geralmente curto) depois da administração. Contudo, nem sempre é assim. Por exemplo, a anemia aplásica causada pelo cloranfenicol pode desenvolver-se semanas depois da interrupção do tratamento. Em geral, os efeitos carcinogênicos das substâncias químicas têm um período de latência longo e podem transcorrer 20-30 anos antes que os tumores sejam detectados. Como esses efeitos tardios não podem ser avaliados durante qualquer intervalo razoável de avaliação de um composto químico, existe a necessidade urgente de desenvolver testes rápidos e altamente confiáveis para esses efeitos tóxicos, assim como a vigilância sistemática dos efeitos a longo prazo dos fármacos comercializados e outros compostos químicos (ver Cap. 3).

Carcinógenos químicos. Os carcinógenos químicos são classificados em dois grupos principais — *genotóxicos* e *não-genotóxicos*. Os carcinógenos do primeiro grupo interagem com o DNA, o que não ocorre com os agentes não-genotóxicos. A carcinogênese química é um processo que envolve várias etapas. A maioria dos carcinógenos genotóxicos não é intrinsecamente reativa (*pró-carcinógenos* ou *carcinógenos próximos*), mas esses compostos são convertidos pelo organismo em *carcinógenos primários* ou *finais*. As enzimas que metabolizam o fármaco (fases I e II) geralmente con-

vertem os pró-carcinógenos em intermediários reativos com deficiência de elétrons (eletrofílicos). Esses intermediários reativos podem interagir com centros ricos em elétrons (nucleofílicos) do DNA, gerando uma mutação. Essa interação do carcinógeno final com o DNA da célula parece ser a primeira etapa da carcinogênese química. O DNA pode voltar ao normal, caso os mecanismos de reparo sejam ativados com sucesso; se isso não ocorrer, a célula transformada pode crescer e formar um tumor detectável clinicamente.

Isoladamente, os carcinógenos não-genotóxicos, também conhecidos como *promotores*, não produzem tumores, mas potencializam os efeitos dos carcinógenos genotóxicos. A promoção envolve a facilitação do crescimento e do desenvolvimento das chamadas células tumorais latentes ou adormecidas. O tempo decorrido entre a iniciação e o desenvolvimento de um tumor provavelmente depende da presença destes promotores; em muitos tumores humanos, o período de latência é de 15-45 anos.

Visando determinar se uma substância química é potencialmente carcinogênica para os seres humanos, existem dois tipos principais de testes laboratoriais. Um tipo é realizado para determinar se o composto químico é mutagênico, porque alguns carcinógenos também são mutagênicos. Em geral, esses estudos são efetuados *in vitro*, por exemplo, o teste de Ames que usa *Salmonella typhimurium* (Ames *et al.*, 1975) e pode detectar carcinógenos genotóxicos, mas não promotores. O segundo tipo de estudo para detectar carcinógenos químicos consiste na alimentação de animais de laboratório (camundongos e ratos) com o composto químico em doses altas durante todo o seu ciclo de vida. Necropsias e exames histopatológicos são realizados em todos os animais. As incidências dos tumores nos animais usados como controle e nos animais alimentados com a substância química são comparadas para saber se ela aumentou a incidência dos tumores. Esse último tipo de estudo pode detectar carcinógenos promotores e genotóxicos.

Reações alérgicas. *Alergia química* é uma reação adversa que resulta da sensibilização prévia a uma substância química específica, ou a um composto com estrutura semelhante. Tais reações são mediadas pelo sistema imunológico. Os termos *hipersensibilidade* e *alergia aos fármacos* são usados comumente para descrever esse estado alérgico.

Para que uma substância química de baixo peso molecular produza reação alérgica, ela própria ou um dos seus produtos metabólicos geralmente atua como hapteno, combinando-se com uma proteína endógena para formar um complexo antígeno. Esses antígenos induzem a síntese de anticorpos, geralmente depois de um período de latência de pelo menos 1-2 semanas. A exposição subsequente do organismo a essa substância química resulta na interação antígeno-anticorpo, que provoca as manifestações típicas da alergia. Em geral, não há uma relação de dose-resposta no desenvolvimento das reações alérgicas.

As respostas alérgicas foram divididas em 4 grupos gerais, com base no mecanismo das reações imunológicas (Coombs e Gell, 1975). Nos seres humanos, as reações do tipo I, ou anafiláticas, são mediadas pelos anticorpos IgE. A fração Fc da IgE pode ligar-se aos receptores dos mastócitos e basófilos. Em seguida, se a fração Fab da molécula do anticorpo se ligar ao antígeno, haverá liberação de vários mediadores (histamina, leucotrienos, prostaglandinas), que causam vasodilatação, edema e resposta inflamatória. Os alvos principais desse tipo de reação são o trato gastrointestinal (alergias alimentares), a pele (urticária e dermatite atópica), o sistema respiratório (rinite e asma) e o sistema circulatório (choque anafilático). As respostas que tendem a ocorrer rapidamente depois da exposição de um indivíduo sensibilizado ao antígeno e são conhecidas como *reações de hipersensibilidade imediata*.

As reações do tipo II, ou citolíticas, são mediadas pelos anticorpos IgG e IgM e geralmente são atribuídas à sua capacidade de ativar o sistema complemento. Os alvos principais das reações citolíticas são as células do sistema circulatório. Exemplos de respostas alérgicas do tipo II são a anemia hemolítica induzida pela penicilina, a anemia hemolítica auto-imune associa-

da ao metildopa, a púrpura trombocitopênica induzida pela quinidina e a granulocitopenia associada às sulfonamidas. Felizmente, essas reações auto-imunes aos fármacos costumam regredir alguns meses depois da interrupção da exposição ao agente desencadeante.

As reações do tipo III, ou de Arthus, são mediadas principalmente pela IgG; o mecanismo envolve a formação de complexos antígeno-anticorpo que, em seguida, fixam complemento e são depositados no endotélio vascular, onde provocam uma resposta inflamatória destrutiva conhecida como *doença do soro*. Tal fenômeno contrasta com a reação do tipo II, em que a resposta inflamatória é induzida pelos anticorpos dirigidos contra os antígenos teciduais. Os sintomas clínicos da doença do soro incluem erupções cutâneas, artralgia ou artrite, linfadenopatia e febre. Em geral, essas reações duram 6-12 dias e em seguida regredem depois da eliminação do agente desencadeante. Vários fármacos — sulfonamidas, penicilinas, alguns anti-convulsivantes e iodetos — podem provocar a doença do soro. A síndrome de Stevens-Johnson, que pode ser causada pelas sulfonamidas, é uma forma de vasculite imune mais grave. Os sinais e sintomas dessa síndrome são eritema multiforme, artrite, nefrite, anormalidades do SNC e miocardite.

As reações do tipo IV, ou de hipersensibilidade tardia, são mediadas pelos linfócitos T e macrófagos sensibilizados. Quando as células sensibilizadas entram em contato com o antígeno, a produção de linfocinas e o afluxo subsequente de neutrófilos e macrófagos geram uma reação inflamatória. Um exemplo da reação do tipo IV ou de hipersensibilidade tardia é a dermatite de contato causada pelo sumagre venenoso.

Reações idiossincrásicas. A definição de *idiossincrasia* é uma reatividade anormal a uma substância química, determinada geneticamente. A resposta observada é qualitativamente semelhante em todos os indivíduos, mas a resposta idiossincrásica pode assumir a forma de sensibilidade extrema a doses baixas ou insensibilidade extrema a doses altas da substância química. Esses polimorfismos genéticos podem ser devidos às diferenças interindividuais na farmacocinética dos fármacos, por exemplo, enzimas de biotransformação das fases I e II. Um exemplo é o aumento da incidência da neuropatia periférica nos pacientes com deficiências hereditárias da acetilação quando se usa isoniazida no tratamento da tuberculose. Os polimorfismos também podem ser devidos a fatores farmacodinâmicos como as interações entre fármaco e receptor (Evans e Relling, 1999). Por exemplo, alguns homens negros (cerca de 10%) desenvolvem anemia hemolítica grave quando recebem primaquina como tratamento para malária. Esses indivíduos têm deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária (ver Cap. 40). A resistência determinada geneticamente à ação anticoagulante da varfarina se deve a uma alteração da epóxido redutase da vitamina K (ver Cap. 55). O uso das descobertas genéticas para explicar as diferenças interindividuais nas respostas aos fármacos, ou para individualizar as doses dos fármacos dos pacientes com polimorfismos genéticos conhecidos, é descrito como *farmacogenômica*.

Interações entre substâncias químicas. A existência de numerosos compostos tóxicos exige a consideração das suas interações potenciais (ver Fig. 4.6). As exposições concomitantes podem alterar a farmacocinética dos fármacos, alterando as taxas de absorção, o grau de ligação às proteínas, ou as taxas de biotransformação ou excreção de um ou ambos os compostos que estão interagindo. A farmacodinâmica das substâncias químicas pode ser alterada pela competição pelo receptor; por exemplo, a atropina é usada para tratar os efeitos tóxicos dos inseticidas organofosforados porque ela bloqueia os receptores colinérgicos muscarínicos e impede sua estimulação pelo excesso de acetilcolina, resultante da inibição da acetilcolinesterase pelo inseticida. Também podem ocorrer interações farmacodinâmicas independentes do receptor quando 2 fármacos tiverem mecanismos de ação diferentes; por exemplo, ácido acetilsalicílico e heparina administrados simultaneamente podem causar sangramento inesperado. Dessa forma, a resposta aos agentes tóxicos combinados pode ser igual, maior ou menor do que a soma dos efeitos de cada agente.

Vários termos são usados para descrever as interações farmacológicas e toxicológicas (ver Fig. 4.6B). Efeito *aditivo* descreve os efeitos combinados de dois compostos químicos, que é igual à soma do efeito de cada agente

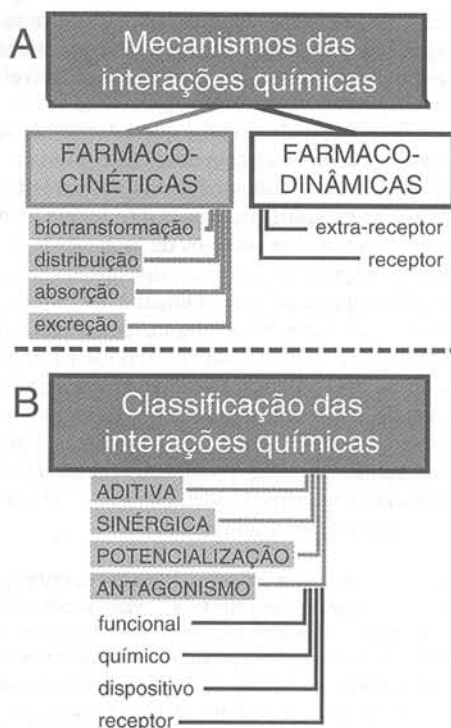


Fig. 4.6 Mecanismos e classificações das interações químicas.

administrado isoladamente; o efeito aditivo é o mais comum. Ocorre efeito *sinérgico* quando os efeitos combinados de dois compostos químicos forem maiores do que a soma dos efeitos de cada agente usado isoladamente. Por exemplo, o tetracloreto de carbono e o etanol são hepatotóxicos, mas ambos causam lesão hepática muito mais extensa que se poderia esperar com base na soma matemática dos seus efeitos individuais. *Potencialização* é o aumento do efeito de um agente tóxico que atua simultaneamente com um composto atóxico. Por exemplo, isoladamente o isopropanol não é hepatotóxico, mas acentua sobremaneira a hepatotoxicidade do tetracloreto de carbono. *Antagonismo* é a interferência de uma substância química na ação de outro composto. Em muitos casos, um agente antagonista é desejável como antídoto. Ocorre *antagonismo funcional* ou *fisiológico* quando dois compostos químicos exercem efeitos contrários na mesma função fisiológica. Por exemplo, esse princípio aplica-se à capacidade de a infusão intravenosa de dopamina manter a perfusão dos órgãos vitais durante algumas intoxicações graves, que se caracterizam por hipotensão profunda. *Antagonismo* ou *inativação química* é uma reação entre dois compostos químicos, que resulta na neutralização dos seus efeitos. Por exemplo, o dimercaprol (*British antilewisite*, ou BAL) produz a quelação de vários metais e reduz seus efeitos tóxicos (ver Cap. 67). *Antagonismo disposicional* é a alteração da disposição de uma substância (sua absorção, biotransformação, distribuição ou excreção), de forma que quantidades menores do agente cheguem ao órgão-alvo, ou que sua persistência seja reduzida (ver adiante). *Antagonismo pelo receptor* de uma substância química envolve o bloqueio do efeito de um agonista por um antagonista apropriado, que compete pelo mesmo local receptor. Por exemplo, o antagonista naloxona é usado para tratar a depressão respiratória causada pelos opiáceos (ver Cap. 23).

TESTES TOXICOLÓGICOS DESCRITIVOS EM ANIMAIS

Todos os testes toxicológicos descritivos realizados com animais baseiam-se em 2 princípios fundamentais. Em primeiro lugar, os efeitos das substâncias químicas produzidos nos animais de laboratório, caso sejam adequadamente qualificados, aplicam-se à toxicidade nos seres humanos. Quando são calculados com base na dose por unidade de superfície corporal, os efeitos tóxicos nos seres humanos geralmente são encontrados na mesma faixa de concentrações obtidas nos animais de experiência. Tomando como base o peso corporal, os seres humanos geralmente são mais suscetíveis

que os animais de laboratório, informação usada para selecionar doses para experiências clínicas com agentes terapêuticos em potencial e tentar estabelecer limites de exposição permissíveis aos agentes tóxicos ambientais.

O segundo princípio fundamental é que a exposição dos animais de laboratório aos agentes tóxicos em doses altas é um método válido e necessário para descobrir danos possíveis aos seres humanos expostos a doses muito menores. Esse princípio baseia-se no conceito de dose-resposta quântica. Por motivos de praticidade, o número de animais usados nas experiências com compostos tóxicos geralmente será pequeno, em comparação com o tamanho das populações humanas potencialmente sob risco. Por exemplo, a incidência de 0,01% de determinado efeito tóxico (p. ex., câncer) representa 25.000 pessoas numa população de 250 milhões. Essa incidência seria inaceitavelmente alta. Contudo, a detecção experimental da incidência de 0,01% provavelmente exigiria pelo menos 30.000 animais. Para estimar o risco com doses baixas, as doses grandes devem ser administradas a grupos relativamente pequenos. Evidentemente, a validade da extração necessária é uma questão crucial.

A toxicidade dos compostos químicos é testada inicialmente pela estimativa da DL_{50} em 2 espécies de animais e 2 vias de administração, uma delas sendo a esperada para a exposição dos seres humanos ao composto químico que está sendo testado. Os pesquisadores registram o número de animais que morreram num período de 14 dias depois da administração de uma única dose. Os animais também são examinados para detectar sinais de intoxicação, letargia, alteração comportamental e morbidade.

Em seguida, a toxicidade da substância química é testada para exposição subaguda, geralmente por 90 dias. A exposição subaguda costuma ser realizada em 2 espécies, usando a mesma via pretendida de uso ou exposição e pelo menos em 3 doses. Vários parâmetros são monitorados durante esse período e, ao final do estudo, os órgãos e tecidos são examinados por um patologista.

Os estudos de exposição crônica ou em longo prazo são realizados com animais, ao mesmo tempo que são efetuadas experiências clínicas (ver Cap. 3). No caso dos fármacos, a duração da exposição depende até certo ponto do uso pretendido. Se o fármaco normalmente for usado por períodos breves e sob supervisão médica (p. ex., um agente antimicrobiano), a exposição crônica dos animais por 6 meses poderia ser suficiente. Se o fármaco for usado pelos seres humanos por períodos maiores, seria necessário realizar um estudo de exposição crônica por pelo menos 2 anos.

Em geral, os estudos de exposição crônica são usados para determinar o potencial carcinogênico dos compostos químicos e em geral são realizados com ratos e camundongos, durante toda a vida do animal. Outros testes são usados para avaliar a teratogenicidade (malformações congênitas), toxicidades perinatal e pós-natal e efeitos sobre a fertilidade. Em geral, os estudos de teratogenicidade são efetuados administrando-se os fármacos a ratas e coelhas grávidas durante o período da organogênese.

Além dos estudos de exposição crônica para avaliar o potencial carcinogênico ou a teratogenicidade, os fármacos costumam ser testados quanto ao potencial mutagênico. O mais popular desses testes disponíveis hoje é o da mutação reversa, desenvolvido por Ames e colaboradores (Ames *et al.*, 1975), que usa uma cepa de *S. typhimurium* portadora de um gene mutante para a enzima fosforribosil-adenosina-trifosfato (ATP) sintetase, necessária para a síntese da histidina, com a cepa bacteriana não conseguindo desenvolver-se num meio com pouca histidina, a menos que seja induzida uma mutação reversa. Como muitas substâncias químicas não são mutagênicas ou carcinogênicas, a menos que sejam ativadas por enzimas do retículo endoplasmático, microssomos hepáticos de ratos geralmente são acrescentados ao meio contendo a bactéria mutante e o fármaco. O teste de Ames é rápido e sensível. Sua utilidade como preditor dos carcinógenos genotóxicos é amplamente aceita, mas não consegue detectar carcinógenos não-genotóxicos (promotores).

INCIDÊNCIA DAS INTOXICAÇÕES AGUDAS

A incidência real das intoxicações ocorridas nos EUA não é conhecida, mas em 1998 foram notificados voluntariamente mais de 2 milhões de casos à American Association of Poison Control Cen-

ters. O número real de intoxicações quase certamente é muito maior do que os casos notificados.

Nos EUA, as mortes devidas às intoxicações passam de 775 por ano. A incidência das intoxicações entre crianças com menos de 5 anos de idade diminuiu dramaticamente nas últimas 3 décadas. Por exemplo, não houve casos notificados de morte infantil devida ao ácido acetilsalicílico em 1998, em comparação com cerca de 140 óbitos por ano no início da década de 1960. Essa tendência favorável provavelmente se deve às embalagens seguras dos fármacos, desentupidores de ralos, aguarrás e outros compostos químicos de uso doméstico; ao aperfeiçoamento do treinamento e da assistência médica; e à conscientização mais ampla do público quanto aos tóxicos potenciais.

As substâncias envolvidas mais comumente nas intoxicações humanas estão relacionadas no Quadro 4.1. Duas das três categorias de substâncias responsáveis mais frequentemente pelas intoxicações humanas não são de fármacos, mas sim cosméticos e agentes de limpeza. Embora a maioria dos fármacos não represente a classe mais comum de compostos químicos envolvidos nas intoxicações humanas, os 5 grupos principais de substâncias que causam mortes são fármacos (Quadro 4.2). Os compostos químicos associados mais comumente aos casos fatais são antidepressivos tricíclicos, paracetamol, salicilatos, opiáceos, cocaína, digoxina, monóxido de carbono e bloqueadores do canal de cálcio. A maioria dos pacientes que morrem devido às intoxicações é adulta e os óbitos geralmente são provocados pela exposição intencional, em vez de acidental. Crianças com menos de 6 anos de idade representam 53% dos envenenamentos acidentais notificados, mas apenas 2% das mortes. As crianças de 1-2 anos de idade têm a incidência mais alta de intoxicações acidentais. Felizmente, a maioria das substâncias acessíveis a essas crianças não é muito tóxica. Compostos ferrosos e pesticidas são as causas principais de intoxicações fatais acidentais na faixa etária pediátrica.

Recentemente, alguns estudos demonstraram que a incidência de reações colaterais graves e fatais aos fármacos nos hospitais dos EUA é extremamente alta (Lazarou *et al.*, 1998; Institute of Medicine, 1999). Algumas estimativas indicam que, todos os anos, cerca de 2 milhões de pacientes hospitalizados desenvolvam reações colaterais graves aos fármacos e cerca de 100.000 tenham reações adversas fatais aos fármacos. Se tal estimativa estiver certa, então

Quadro 4.1 Substâncias mais comumente envolvidas nas intoxicações humanas

SUBSTÂNCIA	NÚMERO	%*
Agentes de limpeza	229.500	10,2
Analgésicos	215.067	9,6
Cosméticos e produtos de higiene pessoal	210.224	9,4
Plantas	122.578	5,5
Corpos estranhos	103.696	4,6
Antitussígenos e remédios para gripe	99.924	4,5
Picadas/envenenamentos	92.182	4,1
Inseticidas/pesticidas (incluindo raticidas)	86.289	3,9
Agentes tópicos	83.455	3,7
Produtos alimentícios, intoxicação alimentar	78.690	3,5
Sedativos/hipnóticos/antipsicóticos	70.982	3,2
Antidepressivos	67.872	3,0
Hidrocarbonetos	66.623	3,0
Antimicrobianos	62.034	2,8
Substâncias químicas	61.061	2,7
Alcoóis	55.246	2,5

* As percentagens estão baseadas no número total de substâncias ingeridas conhecidas, em vez do número total de casos de exposição humana.

FONTE: segundo Litovitz *et al.*, 1999. Cortesia do *American Journal of Emergency Medicine*.

Quadro 4.2 Grupos com números maiores de mortes

GRUPO	NÚMERO	% DE TODAS AS EXPOSIÇÕES NO GRUPO
Analgésicos	264	0,108
Antidepressivos	152	0,224
Estimulantes e drogas ilícitas	118	0,345
Fármacos cardiovasculares	118	0,279
Sedativos/hipnóticos/antipsicóticos	89	0,125
Alcoóis	56	0,101
Compostos químicos	45	0,074
Gases e vapores	38	0,092
Substâncias de limpeza	24	0,010
Anticonvulsivantes	20	0,090
Antiasmáticos	18	0,114
Anti-histamínicos	18	0,036
Hidrocarbonetos	18	0,027
Produtos automotivos	16	0,108
Hormônios/antagonistas hormonais	16	0,043
Inseticidas/pesticidas (incluindo raticidas)	16	0,024

FONTE: segundo Litovitz *et al.*, 1999. Cortesia da *American Journal of Emergency Medicine*.

mais pessoas morrem anualmente devido a erros de medicação que por acidentes automobilísticos, câncer de mama ou AIDS.

FONTES PRINCIPAIS DE INFORMAÇÕES SOBRE INTOXICAÇÕES

Os livros-texto de farmacologia são uma fonte confiável de informações sobre o tratamento das intoxicações por fármacos, mas geralmente trazem poucos dados sobre outros compostos químicos. Informações adicionais sobre drogas e outros compostos químicos podem ser encontradas em vários livros sobre intoxicações. (Ver Ellenhorn, 1997; Goldfrank *et al.*, 1998; Haddad *et al.*, 1998; Klaassen, 2001.)

Uma fonte útil de informações sobre o tratamento das intoxicações agudas por produtos à venda no comércio é o *Clinical Toxicology of Commercial Products*, escrito por Gosselin e colaboradores (1984), que tem 7 seções principais. Uma delas relaciona mais de 17.500 nomes comerciais de produtos que poderiam ser ingeridos acidentalmente ou como tentativa de suicídio. Além disso, o livro relaciona os fabricantes e ingredientes de cada produto comercial e descreve os componentes considerados responsáveis pelos efeitos deletérios. Um sistema informatizado popular com informações sobre substâncias tóxicas é o POISINDEX (Micromedex, Inc., Denver, Colorado).

Nos EUA, existem cerca de 120 centros de controle das intoxicações, coordenados e contratados pelo Poisoning Surveillance and Epidemiology Branch da FDA, e há 34 centros regionais de controle das intoxicações, designados pela American Association of Poison Control Centers. Esses centros podem fornecer informações importantes por telefone.

PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

Muitas intoxicações agudas causadas por fármacos poderiam ser evitadas se os médicos fornecessem instruções de senso comum quanto ao armazenamento dos fármacos e outras substâncias químicas, ou se os pacientes ou os pais dos pacientes obedecessem a tais recomendações. Essas instruções são divulgadas de forma tão ampla, que não é necessário repeti-las aqui.

Com propósitos clínicos, todos os agentes tóxicos podem ser divididos em 2 grupos: aqueles para os quais existem antídotos para o tratamento específico e aqueles para os quais não existe tratamen-

to. Para a grande maioria dos fármacos e outros compostos químicos, não há tratamento específico; as únicas intervenções indicadas são os cuidados médicos sintomáticos, visando manter as funções vitais.

As medidas de suporte, assim como ocorre com outras emergências médicas, são o componente mais importante do tratamento da intoxicação por fármacos. O adágio "Trate o paciente, não o veneno" ainda é o princípio mais básico e importante em toxicologia clínica. A manutenção da respiração e da circulação é prioritária. A determinação repetida e o preenchimento de gráficos com sinais vitais e reflexos importantes ajudam a avaliar a progressão da intoxicação, a resposta ao tratamento e a necessidade de realizar outras intervenções terapêuticas. Em geral, essa monitoração requer internação hospitalar. A classificação apresentada no Quadro 4.3 costuma ser usada para avaliar a gravidade da intoxicação do SNC. O tratamento com doses grandes de estimulantes e sedativos geralmente pode causar mais danos que a própria intoxicação. Os antídotos químicos devem ser usados com critério e medidas extremas raramente são necessárias.

O tratamento da intoxicação aguda deve ser instituído imediatamente. O primeiro objetivo é manter as funções vitais, caso haja sinais iminentes de descompensação. O segundo objetivo é manter a concentração do agente tóxico nos níveis mais baixos possíveis nos tecidos essenciais, evitando a absorção e acelerando a eliminação. O terceiro objetivo é combater os efeitos farmacológicos e toxicológicos nos órgãos efetores.

Prevenção da absorção adicional do veneno

Vômitos. Embora os vômitos estejam indicados depois das intoxicações ocorridas pela ingestão oral da maioria das substâncias químicas, é uma medida contra-indicada em algumas situações: (1) se o paciente tiver ingerido um tóxico corrosivo (p. ex., um ácido ou álcali forte, como desentupidor de ralos), os vômitos aumentam as chances de perfuração gástrica e necrose adicional do esôfago. (2) Se o paciente estiver em coma ou num estado de estupor ou delírio, os vômitos podem causar aspiração do conteúdo gástrico.

Quadro 4.3 Sinais e sintomas da intoxicação do SNC

GRAVIDADE	CARACTERÍSTICAS
<i>Depressores</i>	
0	Adormecido, mas pode ser acordado e responde às perguntas
I	Semicomatoso, afasta-se de estímulos dolorosos, reflexos preservados
II	Comatoso, não se afasta dos estímulos dolorosos, não há depressão respiratória ou circulatória, a maioria dos reflexos está preservada
III	Comatoso; a maioria ou todos os reflexos estão suprimidos, mas não há depressão respiratória ou circulatória
IV	Comatoso; reflexos suprimidos, depressão respiratória com cianose ou falência circulatória ou choque, ou ambos
<i>Estimulantes</i>	
I	Agitação, irritabilidade, insônia, tremor, hiper-reflexia, sudorese, midríase, rubor
II	Confusão, hiperatividade, hipertensão, taquipnéia, taquicardia, extra-sístoles, sudorese, midríase, rubor e hiper-reflexia leve
III	Delírio, mania, automutilação, hipertensão grave, taquicardia, arritmias, hiperpirexia
IV	Igual ao grau III, acrescido de convulsões, coma e colapso circulatório

(3) Se o paciente tiver ingerido um estimulante do SNC, a estimulação adicional associada aos vômitos pode desencadear convulsões. (4) Se o paciente tiver ingerido derivados do petróleo (p. ex., querosene, gasolina ou líquido polidor de móveis derivado do petróleo), os hidrocarbonetos regurgitados podem ser aspirados facilmente e causar pneumonia química (Ervin, 1983). Em contrapartida, os vômitos devem ser considerados se a solução ingerida tiver compostos potencialmente tóxicos, como é o caso dos pesticidas.

Os destilados do petróleo demonstram diferenças marcantes no potencial de causar pneumonia dos hidrocarbonetos, que é um processo necrosante e hemorrágico agudo. Em geral, a capacidade de os diversos hidrocarbonetos causarem pneumonia é inversamente proporcional à viscosidade do agente; se a viscosidade for alta, como acontece com os óleos e graxas, o risco é pequeno; se a viscosidade for baixa (p. ex., óleo mineral encontrado nos polidores líquidos de móveis), o risco de aspiração é grande.

Os vômitos podem ser induzidos mecanicamente pela estimulação física da faringe posterior. Contudo, essa técnica não é tão eficaz quanto a administração da ipeca ou apomorfina.

Ipeca. O agente emético mais eficaz para uso doméstico é o xarope de ipeca (não o extrato líquido de ipeca, que é 14 vezes mais potente e pode levar à morte). O xarope de ipeca é vendido em frascos de 15 e 30 mL, que podem ser adquiridos sem prescrição. Esse fármaco pode ser administrado por via oral, mas demora 15-30 min para produzir vômitos, intervalo comparativamente menor do que o tempo que costuma ser necessário para realizar a lavagem gástrica adequada. A dose oral é de 15 mL para as crianças de 6-12 meses de idade e 30 mL para crianças maiores e adultos. Como os vômitos podem não ocorrer quando o estômago estiver vazio, a administração da ipeca deve ser seguida da ingestão de um copo d'água.

A ipeca atua como emético devido ao seu efeito irritativo local no trato gastrointestinal e ao seu efeito sobre a zona de disparo (ou gatilho) dos quimiorreceptores (ZDQ), que se localiza na região *postrema* do bulbo. O xarope de ipeca pode ser eficaz mesmo quando o paciente tiver ingerido fármacos antieméticos (p. ex., fenotiazinas) (Thoman e Verhulst, 1966), provavelmente devido à sua ação irritativa direta no trato gastrointestinal. A ipeca pode produzir efeitos cardiotoxicos devido ao seu teor de emetina, mas isso em geral não causa problemas, desde que sejam usadas as doses recomendadas para produzir vômitos (Manno e Manno, 1977). Se não houver vômitos, a ipeca deve ser removida por lavagem gástrica. O abuso crônico da ipeca visando reduzir o peso pode causar miocardiopatia, fibrilação ventricular e morte.

Apomorfina. Este fármaco estimula a ZDQ e provoca vômitos. A apomorfina é instável em solução e deve ser preparada pouco antes de usar; por essa razão, é um fármaco que geralmente não pode ser administrado de imediato. Além disso, a apomorfina não é eficaz por via oral e deve ser administrada por via parenteral, geralmente por via subcutânea — 6 mg para adultos e 0,06 mg/kg para crianças (Goldfrank *et al.*, 1998). Contudo, essa pode ser uma vantagem em comparação com a ipeca, pois a apomorfina pode ser administrada a um paciente incapaz de colaborar e provocar vômitos em 3-5 min. Como esse fármaco produz depressão respiratória, não deve ser usado se o paciente tiver sido intoxicado por um depressor do SNC, ou se a sua respiração estiver lenta e difícil. Hoje, a apomorfina raramente é usada como emético.

Lavagem gástrica. A lavagem gástrica é realizada introduzindo-se um tubo no estômago e lavando-se a cavidade gástrica com água, soro fisiológico ou solução salina a 0,45% com o objetivo de remover o tóxico que não foi absorvido. Tal procedimento deve ser realizado o mais rapidamente possível, mas apenas quando as funções vitais estiverem preservadas ou as medidas de suporte tiverem sido implementadas. As contra-indicações a esse procedimento em geral são as mesmas da indução dos vômitos, mas há a complicação adicional da lesão mecânica da faringe, do esôfago e do estômago. A American Academy of Clinical Toxicology e a European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists (Vale, 1997)

publicaram um relatório consensual sobre o uso da lavagem gástrica, tendo concluído que esse procedimento não deve ser realizado rotineiramente no tratamento dos pacientes intoxicados, devendo ser reservado para os indivíduos que ingeriram doses potencialmente fatais de um agente tóxico e desde que a lavagem gástrica possa ser efetuada no decorrer de 60 min depois da ingestão.

Os únicos equipamentos necessários para a lavagem gástrica são um tubo e uma seringa grande. O tubo deve ser o mais calibroso possível, de forma que a solução de lavagem, os alimentos e o tóxico (seja sob a forma de cápsulas, comprimidos ou líquidos) fluam livremente e a lavagem possa ser realizada rapidamente. Um tubo 36 F ou mais grosso deve ser usado em adultos e para as crianças o tubo deve ser 24 F ou mais calibroso. A lavagem orogástrica é preferida à via nasogástrica, porque pode ser usado um tubo mais calibroso. Para evitar aspiração, deve-se instalar um tubo endotraqueal com manguito inflável antes de iniciar a lavagem, caso o paciente esteja em coma, apresente convulsões ou esteja com o reflexo de engasgo suprimido. Durante a lavagem gástrica, o paciente deve ser colocado em decúbito lateral esquerdo, devido à assimetria anatômica do estômago, com a cabeça pendendo para fora da borda da maca de exame. Se for possível, devem-se elevar os pés da cama, técnica que reduz as chances de aspiração.

O conteúdo gástrico deve ser aspirado com uma seringa de irrigação e conservado para análises químicas. Em seguida, o estômago pode ser lavado com soro fisiológico. Nas crianças, essa solução é mais segura que a água, em virtude do risco de intoxicação hídrica, que se evidencia por convulsões tônico-clônicas e coma (Arena, 1975). A cada vez, deve-se instilar no estômago apenas volumes pequenos (120-300 mL) da solução de lavagem, de forma que o agente tóxico não seja empurrado para o intestino. A lavagem deve ser repetida até que a solução volte limpa, o que em geral requer 10-12 repetições e um volume total de 1,5-4,0 L da solução. Quando a lavagem estiver concluída, o estômago pode ficar vazio ou pode-se instilar um antídoto pelo tubo. Se não houver um antídoto específico conhecido para o agente tóxico, geralmente se administra uma suspensão aquosa de carvão ativado e um catártico.

Adsorção química. O carvão ativado adsorve fármacos e substâncias químicas com grande afinidade nas superfícies das partículas de carvão, impedindo assim a absorção e os efeitos tóxicos. Embora muitos compostos químicos sejam adsorvidos pelo carvão, isso não ocorre com todos. Por exemplo, álcoois, hidrocarbonetos, metais e corrosivos não são bem adsorvidos pelo carvão ativado e, portanto, ele tem pouca utilidade no tratamento dessas intoxicações. A eficácia do carvão ativado também depende do tempo decorrido desde a ingestão e da dose do carvão; o médico deve tentar obter uma relação de pelo menos 10:1 entre as quantidades de carvão e fármaco. O carvão ativado também pode interromper a circulação enteroepática dos fármacos e aumentar a taxa final de difusão da substância química do organismo para o trato gastrointestinal. Por exemplo, alguns estudos demonstraram que a administração de doses repetidas de carvão ativado aumenta a eliminação da teofilina e do fenobarbital (Berg *et al.*, 1982; Berlinger *et al.*, 1983).

Durante as últimas duas décadas, tem sido observado um aumento do uso do carvão ativado e reduções correspondentes na estimulação dos vômitos com ipeca e lavagem gástrica no tratamento das intoxicações. Estudos realizados com pacientes que ingeriram doses excessivas de drogas e também com indivíduos normais não conseguiram demonstrar qualquer benefício com o tratamento com ipeca ou lavagem gástrica combinada com o carvão ativado, em comparação com o uso isolado do último fármaco (Neuvonen *et al.*, 1983; Curtis *et al.*, 1984; Kulig *et al.*, 1985; Albertson *et al.*, 1989). Em geral, pode-se concluir que a administração do carvão ativado é a intervenção mais eficaz isoladamente que pode ser instituída nos pacientes que receberam doses excessivas.

Em geral, o carvão ativado é preparado como uma mistura de pelo menos 50 g (cerca de 10 colheres de sopa bem cheias) num copo com água. Em seguida, essa mistura é administrada por via oral ou por um tubo gástrico.

Como a maioria das substâncias tóxicas não parece desprender-se do carvão, caso ele esteja em quantidades excessivas, o tóxico adsorvido não precisa ser retirado do trato gastrointestinal. O carvão ativado não deve ser usado simultaneamente com ipeca, porque o primeiro pode adsorver o agente emético da ipeca e, dessa forma, reduzir seu efeito emético. O carvão também pode adsorver e reduzir a eficácia dos antídotos específicos.

O carvão ativado deve ser diferenciado do chamado antídoto universal, que consiste em duas partes de torrada queimada (não carvão ativado), uma parte de ácido tânico (chá forte) e uma parte de óxido de magnésio. Na prática, o antídoto universal é ineficaz.

Como já foi mencionado, a presença de um adsorvente no intestino pode interromper a circulação enteroepática do tóxico e portanto acelerar sua excreção. O carvão ativado é útil para impedir a circulação enteroepática de fármacos como antidepressivos tricíclicos e glutetímida. Uma resina não-absorvível de polítil tem sido usada para tratar a intoxicação com metilmercúrio, em virtude de sua capacidade de ligar-se ao mercúrio excretado na bile (ver Cap. 67). A colestiramina acelera a eliminação dos glicosídeos cardíacos por um mecanismo semelhante.

Inativação química. Os antídotos podem alterar a composição química de um veneno tornando-o menos tóxico ou impedindo sua absorção. A intoxicação por formaldeído pode ser tratada com amônia para formar hexametilenotetramina (Goldstein *et al.*, 1974); o sulfoxilato de formaldeído sódico pode converter o íon mercúrio em mercúrio metálico menos solúvel (Gosselin *et al.*, 1984); e o bicarbonato de sódio converte o ferro ferroso em carbonato ferroso, que não é bem absorvido. Contudo, as técnicas de inativação química raramente são usadas hoje, porque podem acarretar uma perda de tempo valioso, enquanto os agentes eméticos, o carvão ativado e a lavagem gástrica são rápidos e eficazes.

No passado, a neutralização era o tratamento usado habitualmente para as intoxicações com ácidos ou bases. Vinagre, suco de laranja ou limão costumavam ser usados para tratar pacientes que tinham ingerido álcalis e vários antiácidos eram recomendados para o tratamento das queimaduras por ácidos. O uso dos agentes neutralizantes é controvertido, porque pode gerar calor excessivo. O gás dióxido de carbono produzido pelos bicarbonatos usados para tratar as intoxicações orais com ácidos pode causar distensão gástrica e até mesmo perfuração. O tratamento preferido para a ingestão de ácidos ou álcalis é a diluição com água ou leite. Da mesma forma, as queimaduras provocadas por ácidos ou álcalis na pele devem ser tratadas com grandes quantidades de água.

Purgação. A razão para usar um catártico osmótico é reduzir a absorção do agente tóxico, acelerando seu trânsito pelo trato gastrointestinal. Existem poucos ou nenhum dado clínico controlado sobre a eficácia dos catárticos no tratamento das intoxicações. Em geral, os catárticos são considerados inofensivos, a menos que o tóxico tenha lesado o trato gastrointestinal. Os catárticos estão indicados depois da ingestão de comprimidos com revestimento entérico, quando o intervalo decorrido depois da ingestão for superior a uma hora, assim como para as intoxicações por hidrocarbonetos voláteis (Rumack e Lovejoy, 1985). O sorbitol é o mais eficaz, mas os sulfatos de sódio e magnésio também são usados; todos esses catárticos atuam imediatamente e, em geral, provocam efeitos tóxicos mínimos. Contudo, o sulfato de magnésio deve ser usado com cuidado nos pacientes com insuficiência renal, ou nos indivíduos que tendem a desenvolver disfunção renal; os catárticos contendo Na^+ devem ser evitados nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A irrigação intestinal total é uma técnica que, além de estimular as evacuações, também elimina todo o conteúdo dos intestinos. Nessa técnica, emprega-se uma solução de polietilenoglicol de alto peso molecular e solução eletrolítica isomolar (PEG-EESS), que não altera as concentrações séricas dos eletrólitos.

Inalação e exposição dérmica aos tóxicos. Quando o paciente tiver inalado uma substância tóxica, a prioridade máxima é retirá-lo do ambiente onde houve a exposição. Da mesma forma, a pele deve

ser cuidadosamente lavada com água caso tenha entrado em contato com um tóxico. As roupas contaminadas devem ser retiradas. O tratamento inicial de todos os tipos de lesões químicas dos olhos deve ser rápido, iniciando imediatamente a irrigação ocular com água por 15 min.

Aceleração da eliminação do tóxico

Biotransformação. Quando a substância química tóxica tiver sido ingerida, alguns procedimentos podem ser realizados para acelerar sua taxa de eliminação. Muitos fármacos são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 no retículo endoplasmático do fígado e os componentes deste sistema podem ser induzidos por alguns compostos (ver Cap. 1). Contudo, a indução dessas enzimas oxidativas é muito lenta (dias) para ser eficaz no tratamento das intoxicações agudas pela maioria dos compostos químicos.

Algumas substâncias químicas são tóxicas porque sofrem biotransformação em compostos químicos mais tóxicos. Dessa forma, a inibição da biotransformação reduz a toxicidade de tais substâncias.

Por exemplo, o etanol é usado para inibir a conversão do metanol em seu metabólito altamente tóxico (ácido fórmico), através da desidrogenase alcoólica (ver Cap. 68). Como já foi ressaltado neste capítulo, o paracetamol é convertido pelo sistema do citocromo P450 em um metabólito eletrofílico que é detoxificado pela glutatona (um nucleofílico celular). O paracetamol não causa hepatotoxicidade até que as reservas da glutatona estejam esgotadas; depois disso, o metabólito ativo liga-se aos componentes macromoleculares essenciais do hepatócito, provocando morte celular. O fígado pode ser protegido mantendo-se as concentrações da glutatona, o que se consegue pela administração da *N*-acetilcisteína (Black, 1980; ver Cap. 27).

Alguns fármacos são detoxificados pela conjugação com ácido glicurônico ou sulfato, antes da eliminação pelo organismo, e a disponibilidade dos co-substratos endógenos para a conjugação pode limitar a taxa de eliminação, como é o caso da detoxicação do paracetamol (Hjelle *et al.*, 1985). Quando forem desenvolvidos métodos para repor esses compostos, teremos à disposição mais um mecanismo para o tratamento das intoxicações. Da mesma forma, a detoxicação do cianeto pela conversão em tiocianato pode ser acelerada pela administração do tiosulfato (ver Cap. 68).

Excreção biliar. O fígado excreta muitos fármacos e outras substâncias químicas exógenas na bile, mas pouco se sabe acerca dos métodos eficazes para aumentar a excreção biliar dos xenobióticos no tratamento das intoxicações agudas. Os indutores da atividade das enzimas microsossomais aceleram a excreção biliar de alguns xenobióticos, mas esse efeito tem início lento (Klaassen e Watkins, 1984).

Excreção urinária. Os fármacos e tóxicos são excretados na urina por filtração glomerular e secreção tubular ativa (ver Cap. 1), podendo ser reabsorvidos para o sangue caso estejam numa forma lipossolúvel capaz de penetrar nos túbulos ou exista um mecanismo ativo para seu transporte.

Não há métodos conhecidos para acelerar o transporte ativo dos tóxicos para a urina e o aumento da filtração glomerular não é um método prático de facilitar a eliminação das substâncias tóxicas. Contudo, a reabsorção passiva da luz tubular pode ser alterada. Os diuréticos diminuem a reabsorção reduzindo o gradiente de concentração do fármaco entre a luz e as células tubulares e aumentando o fluxo pelo túbulo. A furosemida é usada com mais frequência, mas os diuréticos osmóticos também são administrados (ver Cap. 29). A diurese forçada deve ser usada com cuidado, principalmente nos pacientes com complicações renais, cardíacas ou pulmonares.

Os compostos não-ionizados são reabsorvidos muito mais rapidamente que as moléculas polares ionizadas; portanto, um desvio das formas não-ionizadas para ionizadas do agente tóxico, através da alteração do pH do líquido tubular, pode acelerar a eliminação (ver Cap. 1). Os compostos ácidos como fenobarbital e salicilatos são depurados com mais rapidez na urina alcalina, em comparação

com a urina ácida. A Fig. 4.7 ilustra os efeitos do aumento do fluxo urinário e da alcalinização da urina sobre a depuração do fenobarbital. O bicarbonato de sódio intravenoso é usado para alcalinizar a urina. Teoricamente, é possível aumentar a excreção renal dos fármacos básicos (p. ex., anfetaminas) administrando-se cloreto de amônio ou ácido ascórbico. A excreção urinária de um composto ácido é particularmente suscetível às alterações do pH urinário caso seu pK_a esteja na faixa de 3,0-7,5; para os compostos básicos, a variação correspondente é de 7,5-10,5.

Díálise. Em geral, a hemodíálise ou hemoperfusão tem pouca utilidade no tratamento das intoxicações por compostos químicos. Contudo, em algumas situações, esses procedimentos podem salvar as vidas dos pacientes. A utilidade da díálise depende da quantidade do tóxico presente no sangue, em comparação com a carga total do organismo. Assim, se um agente tóxico tiver volume de distribuição grande, como é o caso dos antidepressivos tricíclicos, o plasma terá quantidades muito pequenas do composto e a díálise será ineficaz. A ligação extensa do agente tóxico às proteínas plasmáticas reduz significativamente a eficácia da díálise. A cinética de eliminação de um composto tóxico pela díálise também depende da taxa de dissociação dos locais de ligação dos tecidos; no caso de alguns compostos químicos, essa taxa pode ser lenta.

Embora a díálise peritoneal necessite de um mínimo de pessoal e possa ser iniciada logo que o paciente seja internado no hospital, sua eficácia é muito pequena para ser usada no tratamento das intoxicações agudas. A hemodíálise (díálise extracorpórea) é muito mais eficaz que a díálise peritoneal e pode ser fundamental em algumas intoxicações potencialmente fatais, por exemplo, por metanol, etilenoglicol e salicilatos.

A circulação do sangue por uma coluna de carvão ou resina adsorvente (hemoperfusão) é uma técnica de remoção extracorpórea de substâncias tóxicas (Winchester, 1983). Graças à elevada capacidade de adsorção e à afinidade do material presente na coluna, algumas substâncias químicas ligadas às proteínas plasmáticas podem ser removidas. O efeito colateral principal da hemoperfusão é a depleção das plaquetas.

Antagonismo ou inativação química de um tóxico absorvido

O antagonismo funcional e farmacológico dos efeitos das substâncias tóxicas absorvidas foram analisados nas seções anteriores. Se o paciente estiver intoxicado por um composto que atua como agonista num receptor para o qual existe um agente bloqueador específico, a administração do antagonista do receptor pode ser altamente eficaz. O antagonismo funcional também pode ser útil para manter as funções vitais do paciente. Por exemplo, os agentes anticonvulsivantes são usados para tratar as convulsões induzidas quimicamente. Contudo, os fármacos que estimulam mecanismos fisiológicos antagonísticos nem sempre têm utilidade clínica e podem até reduzir as taxas de sobrevivência, porque muitas vezes é difícil

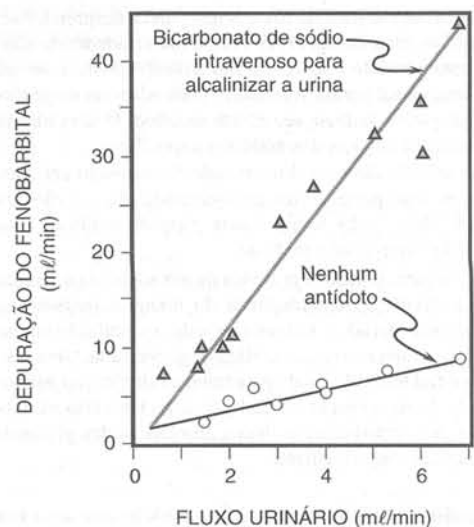


Fig. 4.7 Depuração renal do fenobarbital em cães, relacionada com o pH urinário e a taxa de fluxo urinário.

- Os valores representados por círculos foram obtidos das experiências nas quais a diurese foi induzida pela administração de água por via oral ou de Na_2SO_4 por via intravenosa e o pH urinário estava abaixo de 7,0. Os valores representados por triângulos foram obtidos das experiências nas quais o NaHCO_3 foi administrado por via intravenosa e o pH urinário estava entre 7,8-8,0. (Segundo Waddell e Butler, 1957. Cortesia do *Journal of Clinical Investigation*.)

titular o efeito antagonístico de um fármaco sobre outro quando os dois atuam em sistemas contrários. Um exemplo desta complicação é o uso dos estimulantes do SNC na tentativa de reverter a depressão respiratória. As convulsões são uma complicação típica desse tratamento e o suporte mecânico da respiração é preferível. Além disso, as durações das ações do tóxico e do antídoto podem diferir, algumas vezes resultando na intoxicação pelo antídoto.

Os antagonistas químicos específicos de um agente tóxico, por exemplo, antagonistas opióides (ver Cap. 23) e atropina como antagonista para o excesso de acetilcolina induzido pelos pesticidas (Cap. 7), são valiosos, mas infelizmente também são raros. Os agentes quelantes com alta seletividade para alguns íons metálicos são exemplos desse tipo (ver Cap. 67). Os anticorpos oferecem a possibilidade de produzir antídotos específicos para vários tóxicos comuns e fármacos usados abusiva ou incorretamente. Um exemplo notável desse sucesso é o uso dos fragmentos Fab purificados dos anticorpos específicos para digoxina no tratamento dos casos potencialmente fatais de intoxicação digitálica (ver Cap. 34). O desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanos voltados contra toxinas específicas tem valor terapêutico potencial significativo.

BIBLIOGRAFIA

- Albertson, T.E., Derlet, R.W., Foulke, G.E., Minguillon, M.C., and Tharratt, S.R. Superiority of activated charcoal alone compared with ipecac and activated charcoal in the treatment of acute toxic ingestions. *Ann. Emerg. Med.*, **1989**, 18:56-59.
- Ames, B.N., McCann, J., and Yamasaki, E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella/mammalian* microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **1975**, 31:347-364.
- Berg, M.J., Berlinger, W.G., Goldberg, M.J., Spector, R., and Johnson, G.F. Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *N. Engl. J. Med.*, **1982**, 307:642-644.
- Berlinger, W.G., Spector, R., Goldberg, M.J., Johnson, G.F., Quee, C.K., and Berg, M.J. Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1983**, 33:351-354.
- Black, M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology*, **1980**, 78:382-392.
- Curtis, R.A., Barone, J., and Giacona, N. Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic. Prevention of salicylate absorption in a simulated overdose. *Arch. Intern. Med.*, **1984**, 144:48-52.
- Evans, W.E., and Relling, M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, **1999**, 286:487-491.
- Hjelle, J.J., Hazelton, G.A., and Klaassen, C.D. Acetaminophen decreases adenosine 3' phosphate 5' phosphosulfate and uridine diphosphoglucuronic acid in liver. *Drug Metab. Dispos.*, **1985**, 13:35-41.
- Kulig, K., Bar-Or, D., Cantrill, S.V., Rosen, P., and Rumack, B.H. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann. Emerg. Med.*, **1985**, 14:562-567.

- Lazarou, J., Pomeranz, B.H., and Corey, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J.A.M.A.*, **1998**, 279:1200-1205.
- Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., Caravati, E.M., Youniss, J., Crouch, B., and Lee, S. 1998 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.*, **1999**, 17:435-487.
- Neuvonen, P.J., Vartiainen, M., and Tokola, O. Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1983**, 24:557-562.
- Thoman, M.E., and Verhulst, H.L. Ipecac syrup in antiemetic ingestion. *J.A.M.A.*, **1966**, 196:433-434.
- Waddell, W.J., and Butler, T.C. The distribution and excretion of phenobarbital. *J. Clin. Invest.*, **1957**, 36:1217-1226.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Arena, J.M. Poisoning and its treatment. In, *Pediatric Therapy*, 5th ed. (Shirkey, H.C., ed.) St. Louis, C. V. Mosby Co., **1975**, pp. 101-136.
- Coombs, R.R.A., and Gell, P.G.H. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In, *Clinical Aspects of Immunology*. (Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A., and Lachmann, P.J., eds.) Oxford, U.K., Blackwell Scientific Publications, **1975**, pp. 761-781.
- Ellenhorn, M.J. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, **1997**.
- Ervin, M.E. Petroleum distillates and turpentine. In, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. (Haddad, L.M., and Winchester, J.F., eds.) Philadelphia, W.B. Saunders Co., **1983**, pp. 771-779.

- Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., Weisman, R.S., Howland, M.A., and Hoffman, R.S. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, **1998**.
- Goldstein, A., Aronow, L., and Kalman, S.M. *Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology*, 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, **1974**.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P., and Hodge, H.C., eds. *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, **1984**.
- Haddad, L.M., Shannon, M.W., and Winchester, J.F., eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., **1998**.
- Institute of Medicine. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC, National Academy Press, **1999**.
- Klaassen, C.D., ed. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., **2001**.
- Klaassen, C.D., and Watkins, J.B. III. Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. *Pharmacol. Rev.*, **1984**, 36:1-67.
- Manno, B.R., and Manno, J.E. Toxicology of ipecac: a review. *Clin. Toxicol.*, **1977**, 10:221-242.
- Rumack, B.H., and Lovejoy, F.H., Jr. Clinical toxicology. In, *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 3rd ed. (Klaassen, C.D., Amdur, M.O., and Doull, J., eds.), New York, Macmillan Publishing Co., **1986**, pp. 879-901.
- Vale, J.A. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **1997**, 35:711-719.
- Winchester, J.F. Active methods for detoxification: oral sorbents, forced diuresis, hemoperfusion, and hemodialysis. In, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. (Haddad, L.M., and Winchester, J.F., eds.), Philadelphia, W.B. Saunders Co., **1983**, pp. 154-169.

TERAPIA GENÉTICA

Christopher S. Rogers, Bruce A. Sullenger e Alfred L. George, Jr.

Os avanços em biologia molecular e celular descreveram as proteínas que intermedeiam muitos processos patológicos, enquanto a tecnologia do DNA possibilitou pronto acesso aos genes que controlam esses eventos. O tamanho, a complexidade e a inacessibilidade celular dessas proteínas impossibilitam sua liberação ou modificação pelos métodos farmacológicos convencionais. Teoricamente, a terapia genética pode suplantar essas barreiras pela introdução seletiva do DNA recombinante nos tecidos, de forma que possam ser sintetizadas proteínas biologicamente ativas dentro das células, cujas funções se pretende alterar. Dessa forma, a liberação do DNA recombinante tornou-se um componente fundamental de todas as estratégias da terapia genética. Além das tecnologias usadas nesse processo de liberação, existem alguns paradigmas terapêuticos que usam o DNA e outros ácidos nucleicos como fármacos. Embora tenha sido concebida originalmente como tratamento para distúrbios hereditários, a terapia genética tem sido usada em doenças adquiridas como câncer e infecções. Neste capítulo, fazemos uma introdução aos aspectos terapêuticos e às estratégias modernas que estão sendo investigadas, visando à aplicação da terapia genética nesta gama extensa de doenças.

A era moderna da medicina molecular foi prenunciada pelos avanços revolucionários na genética, na genômica e na biologia molecular humana. Existe um otimismo extraordinário de que, dentro em breve, a medicina seja favorecida pelo desenvolvimento de novas tecnologias terapêuticas voltadas diretamente para os genes humanos, conhecida como *terapia genética*. O desenvolvimento dessa disciplina, que começou na última década, pode ser evidenciado pelo crescimento exponencial da literatura médica e científica voltada para o assunto. Existem 5 novos periódicos biomédicos que se dedicam exclusivamente ao tema da terapia genética ou do desenvolvimento de fármacos à base de ácidos nucleicos e há inúmeros livros e monografias sobre o assunto. Foram aprovadas mais de 300 experiências clínicas envolvendo a transferência de genes em pacientes (Rosenberg *et al.*, 2000) e, nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) liberou o primeiro fármaco à base de ácido nucleico — um oligonucleotídeo *antisense* (*fomivirsen*).

Apesar dos avanços espantosos ocorridos na última década, a terapia genética ainda é experimental em sua maior parte. Alguns obstáculos importantes ainda precisam ser superados no desenvolvimento de estratégias seguras e eficazes de liberação dos ácidos nucleicos, que possibilitem a expressão duradoura e histoespecífica do material genético. Este capítulo divide o campo da terapia genética em três temas gerais: tecnologias para liberação dos genes, paradigmas terapêuticos e doenças como alvos.

TECNOLOGIAS DE TRANSFERÊNCIA GENÉTICA

O sistema ideal de liberação dos genes seria aquele capaz de acomodar uma faixa ampla de DNA inserido, que fosse produzido facilmente em forma concentrada e que pudesse ser voltado para tipos específicos de células. Além disso, tal sistema deveria possi-

bilitar a expressão genética duradoura e não ser tóxico ou imunogênico. Ainda não existe tal sistema de liberação do DNA e nenhuma das tecnologias disponíveis para a transferência genética *in vivo* está isenta de limitações significativas. Estão sendo desenvolvidas várias tecnologias virais e não-virais para serem usadas na terapia genética humana. No Quadro 5.1, há uma comparação dos princípios gerais, vantagens e desvantagens das tecnologias de transferência genética usadas com mais frequência.

Obstáculos à terapia genética

As aplicações terapêuticas da tecnologia de transferência genética aumentam a cada descoberta de um processo celular novo. Hoje, a possibilidade de desenvolver terapias clinicamente eficazes a partir de princípios científicos sólidos é limitada por vários problemas que, até certo ponto, são compartilhados por todas as estratégias de terapia genética. Em curto prazo, a terapia genética estará limitada às células somáticas (células que não pertencem à linhagem germinativa). Uma área intensamente investigada é como essas células de determinado tecido são usadas como alvo pela tecnologia de liberação do DNA. Depois que o gene tiver sido transferido com sucesso, a duração da expressão transgênica passa a ser importante. Por fim, o próprio vetor do DNA deve ser analisado quanto ao seu potencial de causar efeitos colaterais indesejáveis (Jolly, 1994).

Transferência e farmacocinética do DNA. A liberação do DNA exógeno e seu processamento subsequente pelas células-alvo exigem a incorporação de novos paradigmas farmacocinéticos, além dos que descrevem os fármacos convencionais usados atualmente (ver Cap. 1). Com a transferência genética *in vivo*, é necessário conhecer o destino do próprio vetor do DNA (volume de distribuição, taxa de depuração para os tecidos etc.), assim como as consequências das alterações da expressão genética e da função proteica. Alguns pesquisadores desenvolveram um modelo multicompartmental para descrever esses eventos numa abordagem quantitativa (Ledley e Ledley, 1994). Os diversos processos que precisam ser considerados são: (1) a distribuição do vetor do DNA depois da administração *in vivo*; (2) a fração do vetor captada pela população de células-alvo; (3) a circulação do material genético dentro das organelas celulares; (4) a taxa de degradação do DNA; (5) o nível do mRNA produzido; (6) a estabilidade do mRNA formado; (7) a quantidade e a estabilidade da proteína sintetizada; e (8) a compartimentalização da proteína transcrita dentro da célula ou seu destino secretor. Embora ainda não esteja comprovado, é provável que todos esses eventos possam ser incorporados racionalmente no projeto do sistema de transferência genética, visando adequar a transferência do gene às necessidades específicas da doença a ser tratada.

Duração da expressão do gene transferido. O intervalo durante o qual o gene transferido funcionará tem importância fundamental. No tratamento das doenças hereditárias, deseja-se que a expressão estável do gene persista por vários anos. Já no tratamento das neoplasias malignas, a produção prolongada de uma proteína terapêutica pode ser desnecessária e poderia trazer consequências deletérias.

Quadro 5.1 Comparação dos vetores de transferência genética

VETOR	CAPACIDADE (QUILOBASES)	VARIEDADE DE HOSPEDEIROS	PERSISTÊNCIA DA EXPRESSÃO	VANTAGENS PRINCIPAIS	DESVANTAGENS PRINCIPAIS
Retrovírus	< 8	Apenas células em divisão	Estável	Expressão estável, imunogenicidade baixa	Uso restrito às células em divisão, eficácia baixa de transfecção, questões de segurança relacionadas com a integração randômica
Adenovírus	< 7,5	A maioria das células	Transitória	Ampla variedade de células; infectam células em repouso; produção em títulos altos; grande eficácia de transfecção	Expressão transitória; resposta imune do hospedeiro
Vírus adenoassociados	< 5,2	A maioria das células	Estável	Ampla variedade de células; não-patogênicos e não-imunogênicos; expressão estável	Capacidade limitada de transporte, produção ineficiente
Lentivírus	< 8	Células em divisão e algumas células em repouso	Estável	Expressão estável; infectam células em repouso	Questões de segurança relativas aos vetores derivados do HIV; produção difícil
Herpesvírus simples	20-30	Algumas células em repouso, incluindo-se neurônios		Grande capacidade de transporte	Citotoxicidade, inativação do promotor
Lipossomos	> 10	A maioria das células	Transitória	Não-patogênicos, pouco dispendiosos, produção simples, seguros	Baixa eficácia, expressão transitória
Conjugados de DNA	> 10	A maioria das células	Transitória	Não-patogênicos, pouco dispendiosos, produção simples; segurança	Eficácia baixa, expressão transitória

Os vetores que integram o DNA transferido aos cromossomos da célula receptora têm mais chances de possibilitar a expressão genética duradoura. Os vetores retrovirais e os vetores virais adenoassociados desempenham funções integrativas. Contudo, a persistência do DNA transgênico no genoma da célula receptora não garante a expressão prolongada do gene nessa célula. A produção do mRNA e da proteína pretendida pode diminuir, em virtude da inativação do promotor transgênico, mesmo que o DNA persista (Bestor, 2000). Em algumas circunstâncias, a perda da expressão transgênica pode ser devida à destruição da célula receptora pelos processos imunes do hospedeiro (ver Jolly, 1994).

Consequências adversas da expressão dos genes heterólogos. Além dos fatores que limitam a transferência e a expressão dos genes, existem consequências deletérias potenciais, que podem ocorrer depois da transferência genética bem-sucedida. Como também ocorre com qualquer fármaco novo, não é possível prever esses eventos antes que haja mais experiência clínica. No entanto, alguns eventos específicos podem ser antecipados, qualquer que seja o transgene utilizado. Na maioria das circunstâncias, como a transferência genética resulta na síntese de uma proteína nova, deve-se considerar a possibilidade de ocorrer uma resposta imune. Uma resposta imunológica grave poderia inativar o produto secretado (como ocorre nos pacientes hemofílicos tratados com terapia de reposição do fator VIII) ou levar a uma resposta “auto-imune” aos tecidos transduzidos. Em alguns casos, o próprio vetor do DNA pode ser imunogênico, como foi demonstrado para os vetores de adenovírus. A resposta imune ao vetor pode reduzir a duração da sua eficácia ou impedir sua administração subsequente.

A replicação do vetor viral pode causar consequências patológicas. Os pesquisadores têm envidado esforços significativos no sentido de desenvolver vetores virais incapazes de replicar-se na célula-alvo (replicação-incompetente), o que tem sido conseguido pela deleção dos genes específicos do genoma viral, necessários para a replicação do vírus (ver Fig. 5.1). Nesse caso, para produzir o vírus, é necessário cultivá-lo *in vitro* numa célula especialmente desenvol-

vida para desempenhar as funções que foram suprimidas no vírus. Mediante esses métodos, foram desenvolvidos retrovírus, adenovírus, vírus adenoassociados e herpesvírus replicação-incompetentes. Tal abordagem não elimina por completo o potencial de replicação em todas as circunstâncias. O vírus pode superar a deleção dos mecanismos de replicação usando fatores desconhecidos nas células hospedeiras ou, teoricamente, recombina-se com vírus “selvagens” no próprio paciente. Felizmente, essas últimas possibilidades ainda não foram demonstradas até hoje.

Aspectos éticos e regulamentadores. Os aspectos éticos relacionados com a terapia genética têm suscitado muito interesse (Juengst e Walters, 1999). As questões principais referem-se às preocupações acerca das comparações dos riscos e benefícios para os indivíduos incluídos nas experiências de transferência genética; a seleção e a proteção dos indivíduos pesquisados; e a ética da transferência de células humanas da linhagem germinativa. Como será detalhado adiante, a garantia da segurança dos pacientes passou a ser uma questão fundamental no processo regulamentador das pesquisas de terapia genética. A transferência de genes para a linhagem germinativa humana, embora seja potencialmente exequível, tem implicações morais importantes. A possibilidade de alterar a constituição genética das gerações futuras suscita enormes preocupações na opinião pública, de que as práticas eugênicas possam evoluir e levar a sociedade a selecionar indivíduos com genótipos específicos. Também existe a preocupação de que as técnicas de transferência genética possam ser usadas para finalidades “frívolas”, tais como alterações estéticas ou outras melhorias não-relacionadas com o tratamento das doenças. Os debates públicos constantes e as discussões entre cientistas eeticistas são fundamentais ao sucesso e à aceitação generalizada da terapia genética como opção terapêutica padronizada.

Com base nas preocupações da opinião pública e dos governos acerca da segurança e das implicações éticas da terapia genética, foram desenvolvidos processos regulamentadores rigorosos (Wivel e Anderson, 1999). No início da década de 1980, a supervisão federal

das experiências de terapia genética realizadas em seres humanos nos EUA passou a ser responsabilidade do Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) do National Institutes of Health (NIH). O RAC revê as experiências clínicas envolvendo a transferência de genes humanos e oferece um fórum público importante para a discussão dos aspectos éticos e científicos da terapia genética. Como também ocorre com outras terapias experimentais, as experiências clínicas de terapia genética precisam ser revistas e aprovadas pela FDA antes de começarem. No nível local, as pesquisas de terapia genética envolvendo seres humanos precisam ser aprovadas por duas comissões independentes, que atuam nos centros médicos e outras instituições

de pesquisa — o Institutional Review Board (IRB) e a Institutional Biosafety Committee (IBC). O IRB tem a função de proteger os seres humanos contra os riscos desnecessários associados aos tratamentos experimentais, enquanto a IBC supervisiona o cumprimento das *Recomendações dos INH para Experiências Envolvendo Moléculas de DNA Recombinante*. Esses mecanismos de revisão e supervisão asseguram que a comunidade científica siga medidas de segurança rigorosas, visando proteger a segurança dos seres humanos que participam das experiências de terapia genética; além disso, tais instâncias tranquilizam a opinião pública, demonstrando que essas experiências atendem a normas éticas e profissionais rigorosas.

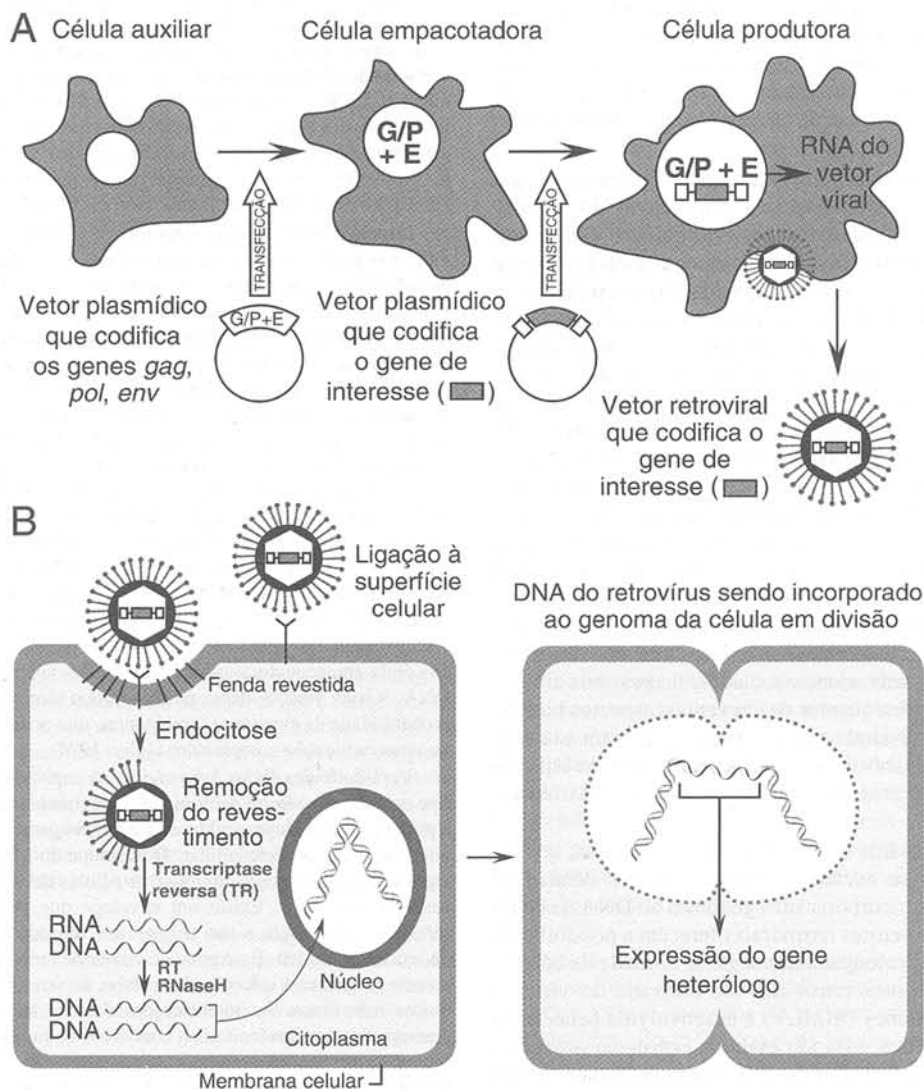


Fig. 5.1 Transferência genética mediada pelos retrovírus.

- A. Estratégia global da produção dos retrovírus.** Os vetores retrovirais replicação-incompetentes são produzidos a partir de uma célula auxiliar, que é desenvolvida por engenharia genética visando desempenhar as funções virais (DNA) que foram retiradas do vírus. As seqüências do DNA dos genes *gag* (*G*), *pol* (*P*) e *env* (*E*) são clonadas em plasmídios bacterianos que, em seguida, são transferidos para a célula auxiliar visando produzir a célula empacotadora. Tais células são capazes de produzir as proteínas *gag*, *pol* e do envelope, que são necessárias à replicação viral. Um plasmídio contendo o DNA pró-viral recombinante, mas sem os genes *gag*, *pol* e *env*, é transferido para a linhagem de células empacotadoras visando gerar a célula produtora, que contém todos os mecanismos moleculares necessários à reprodução do retrovírus recombinante, que é secretado no meio de cultura de tecidos. Apenas a seqüência pró-viral recombinante é acondicionada dentro do retrovírus. Como os retrovírus recombinantes não contêm os genes *gag*, *pol* e *env*, as células que esses vírus recombinantes replicação-incompetentes infectam não podem produzir outros virions.
- B. Expressão dos genes pela célula-alvo, depois da liberação do RNA mediada pelos retrovírus** (ver explicação completa na seção sobre ciclo de vida dos retrovírus).

Vetores virais

O ciclo de vida natural dos vírus dos mamíferos faz com que esses microrganismos sejam o ponto de partida lógico para o desenvolvimento dos vetores de transferência genética. Os vírus transferem e expressam material genético exógeno durante a infecção das células hospedeiras. Numa análise mais simples, um vírus consiste num genoma de ácido nucléico encapsulado numa partícula, que pode ser captada pela célula-alvo, resultando na expressão dos genes codificados pelo vírus. Para que os vetores virais sejam úteis, é necessário alterar várias funções dos vírus. Na maioria das aplicações clínicas, o vírus é levado a um estado de replicação-incompetência para evitar a disseminação descontrolada do transgene e deve ter algum componente do seu próprio genoma removido para permitir a inserção do transgene. Afora isso, as demais modificações dependem do vírus específico. Os vetores virais têm sido amplamente usados nas pesquisas pré-clínicas e constituem a base da maioria das experiências clínicas de terapia genética em andamento na atualidade.

Antes de escolher um vetor para determinada aplicação clínica, devem ser considerados vários aspectos importantes do ciclo de vida e outros fatores biológicos do vírus (Robbins e Ghivizzani, 1998). Um determinante fundamental do sucesso da transferência genética baseada em vetores virais é a capacidade de o vírus infectar as células-alvo (tropismo) e expressar um gene heterólogo. O tropismo é determinado parcialmente pela expressão de receptores específicos na superfície celular das células do hospedeiro, que possibilitam o acoplamento do vírus infectante e facilitam sua captação. A expressão de um gene heterólogo requer a entrada do genoma viral no núcleo da célula hospedeira, seguida da transcrição e da translação apropriadas das suas seqüências. Vários outros fatores determinam se a expressão na célula infectada será transitória ou duradoura. Por fim, vários aspectos da engenharia genética e da produção dos vetores virais influenciam sua utilidade como veículo de transferência genética. Os principais vetores virais usados nas experiências clínicas atuais de transferência genética, ou que parecem ser promissores nas experiências futuras, são derivados dos retrovírus, adenovírus, vírus adenoassociados, herpesvírus simples e lentivírus. As seções subsequentes descrevem os aspectos biológicos básicos de cada vetor viral, que são importantes para sua utilização nas aplicações clínicas da terapia genética. Os usos específicos de cada vetor estão descritos com mais detalhes nas últimas seções deste capítulo.

Retrovírus. Os retrovírus são vírus de RNA pequenos, que podem infectar e replicar-se exclusivamente dentro das células em divisão e são capazes de incorporar seus genomas ao DNA da célula hospedeira. Portanto, os vetores retrovirais oferecem a possibilidade de conseguir expressão prolongada numa gama limitada de células-alvo. A maioria dos vetores retrovirais foi derivada do vírus da leucemia murina de Moloney (MMLV) e desenvolvida pelas técnicas de engenharia genética, visando evitar a expressão dos genes naturais do vírus e, dessa forma, impedir as respostas imunes contra as células infectadas. Como esses vírus dependem da existência de células em divisão, os vetores retrovirais têm sido mais usados para a transferência genética *ex vivo* (ver adiante), ou no tratamento experimental do câncer.

Ciclo de vida. Os retrovírus são compostos de um genoma de RNA envolvido por um envelope derivado da membrana celular do hospedeiro e proteínas virais. Três genes virais (*gag*, *pol*, *env*) são necessários à replicação e ao acondicionamento. Para que um retrovírus efetue a expressão genética, é preciso primeiro fazer a transcrição reversa do seu genoma de RNA de fita positiva em um DNA de fita dupla que, em seguida, é incorporado ao DNA da célula do hospedeiro, processo mediado pela transcriptase reversa e pelas proteínas integrases contidas na partícula retroviral. Para que o vírus entre no núcleo da célula, é necessário que a membrana nuclear da célula hospedeira

seja rompida durante a mitose. O pró-vírus incorporado é capaz de usar os mecanismos da célula hospedeira para realizar a transcrição dos mRNA virais, seu processamento e sua tradução subsequentemente em proteínas virais. O vírus completa seu ciclo de vida sintetizando novos genomas de RNA de fita positiva a partir do pró-vírus incorporado. Um sinal de encapsidação (*psi*) dentro do RNA intermedeia a organização do RNA genômico e das proteínas virais em partículas, que germinam na superfície da célula.

Desenvolvimento e produção dos vetores. Os vetores retrovirais são construídos a partir da forma pró-viral do vírus. Os genes *gag*, *pol* e *env* são removidos para abrir espaço para o(s) gene(s) de interesse terapêutico e eliminar as funções replicativas do vírus (ver Fig. 5.1 para uma revisão estratégica). Até 8 kb de DNA heterólogo podem ser incorporados ao vetor retroviral. Como todos os mRNA codificados pelos vírus são eliminados do retrovírus recombinante, esses vetores não produzem quaisquer proteínas virais, o que elimina qualquer possibilidade de formação de antígenos codificados pelo vírus, que poderiam desencadear uma resposta imune às células transduzidas. Junto com o gene de interesse terapêutico, as seqüências contendo as funções de promoção e estimulação também podem ser incluídas no transgene para facilitar sua expressão eficaz e, em algumas circunstâncias, possibilitar a expressão histoespecífica *in vivo*. Como alternativa, as funções de promoção e estimulação naturais contidas na repetição terminal longa (RTL) do vírus podem ser usadas com essa finalidade.

Depois da deleção dos genes que codificam as proteínas estruturais do vírus e as proteínas que intermedeiam sua replicação, esses vírus podem ser produzidos apenas nas linhagens celulares de acondicionamento viral desenvolvidas por técnicas de engenharia genética especiais (ver Fig. 5.1). Em condições ideais, a linhagem de células de acondicionamento é desenvolvida pela inserção firme dos genes virais deletados (*gag*, *pol* e *env*) na célula, de forma que fiquem localizados em cromossomos diferentes dentro da célula empacotadora. Tal estratégia diminui as chances de ocorrer um evento de recombinação, que produz um genoma viral intacto, que poderia ser acondicionado num vírus replicação-competente. A linhagem de células empacotadoras é usada para construir uma linhagem de células produtoras de retrovírus, que geram retrovírus replicação-incompetentes contendo o(s) gene(s) de interesse. Isto é conseguido introduzindo-se o DNA pró-viral recombinante na linhagem de células empacotadoras. O DNA pró-viral recombinante encontra-se na forma de DNA plasmídico contendo as seqüências da RTL, flanqueando uma pequena porção do gene *gag*, que contém a seqüência de encapsidação e os genes de interesse; esse material é transferido para dentro da célula empacotadora usando técnicas convencionais de transferência de DNA. Várias versões desse projeto básico têm sido usadas para reduzir a probabilidade de eventos recombinantes, que poderiam resultar na produção de vírus replicação-competentes (Jolly, 1994).

Variedade de células hospedeiras. A capacidade de o vírus infectar um tipo celular específico é determinada, em grande parte, pelas interações entre a proteína do envelope viral (codificada pelo gene *env*) e um receptor correspondente da superfície celular. O envelope do MMLV é ecotrópico, o que significa que a infecção limita-se às células de uma espécie específica, no caso camundongos. Existe um envelope que permite uma amplitude de infecção mais ampla e usa o gene *env* retirado da cepa 4070A do vírus da leucemia murina. Esse gene do envelope tem especificidade anfotrópica e pode promover a infecção das células de seres humanos, camundongos e outros mamíferos. As modificações da proteína do envelope podem ser conseguidas por um fenômeno conhecido como pseudotipagem, através do qual o retrovírus incorpora proteínas alternativas do envelope durante o acondicionamento viral. Por exemplo, alguns estudos demonstraram que a glicoproteína (proteína G armada, que não deve ser confundida com as proteínas G envolvidas na transdução dos sinais; ver Cap. 2) do vírus da estomatite vesiculosa (VSV-G) incorpora-se eficazmente às partículas do retrovírus da MMLV (Chen *et al.*, 1996). A incorporação da VSV-G amplia a gama de hospedeiros do vetor e aumenta a eficácia da infecção. Além disso, a pseudotipagem com a VSV-G aumenta a estabilidade do vetor retroviral, possibilitando que o vírus pseudotipado seja concentrado em títulos altos pela ultracentrifugação. Um inconveniente da utilização da VSV-G é sua toxicidade para as células dos mamíferos, que são usadas no empacotamento viral. Até certo ponto, essa toxicidade pode ser evitada pela utilização das linhagens de células empacotadoras, que têm a expressão induzível da VSV-G (Iida *et al.*, 1996). Os vetores retrovirais pseudotipados com outras proteínas do envelope, por exemplo, os derivados do vírus da leucemia do macaco gibbon (Gallardo *et al.*, 1997) e do vírus da coriomeningite linfocítica (Miletic

et al., 1999), podem ser menos tóxicos para as células hospedeiras dos mamíferos, embora conservem as vantagens da pseudotipagem da VSV-G.

Aplicações clínicas gerais. A administração clínica dos retrovírus tem sido conseguida com mais frequência pela transdução *ex vivo* das células do hospedeiro e pela injeção direta do vírus no tecido. A abordagem *ex vivo* exige o isolamento e a manutenção em culturas de células, a infecção com o vetor viral e a reimplantação subsequente no paciente. Tal abordagem foi usada para modificar linfócitos e células hematopoiéticas no tratamento da deficiência de adenosina desaminase (Parkman *et al.*, 2000) e da hiperlipidemia (Grossman *et al.*, 1994); a mesma estratégia foi usada para expressar agentes imunomoduladores nas células tumorais (Lode e Reisfeld, 2000). A liberação direta *in vivo* dos vetores retrovirais tem sido amplamente usada no tratamento dos tumores sólidos (Gomez-Navarro *et al.*, 1999).

Segurança. O uso dos vetores retrovirais suscitou várias questões importantes relativas à segurança. Uma preocupação é que, como o vírus incorpora-se ao DNA da célula-alvo (um aspecto interessante para a expressão duradoura) e a integração ocorre de forma praticamente aleatória, a incorporação poderia ser mutagênica (mutagênese insercional). Por exemplo, poderiam ocorrer mutações indesejáveis se a inserção do DNA retroviral alterasse a função de um gene que regula o crescimento celular. Embora os retrovírus replicação-competentes tenham potencial tumorigênico, isto não tem sido observado com os vetores replicação-incompetentes usados como agentes de transferência genética.

Lentivírus. Os lentivírus formam um subgrupo dos retrovírus que infectam células em divisão e em repouso (Buchsacher, Jr., e Wong-Staal, 2000). O lentivírus mais estudado é o vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-1) e os vetores de transferência genética derivados desse genoma viral têm vantagens potenciais, em comparação com os vetores retrovirais analisados anteriormente. Em especial, esses vírus são promissores por sua capacidade de transduzir eficazmente células-tronco hematopoiéticas (Miyoshi *et al.*, 1999). Esses vetores também são capazes de produzir expressão duradoura. Contudo, em virtude da sua linhagem, é necessário avaliar questões importantes de biossegurança antes que os vetores lentivirais possam ser usados em experiências clínicas (Amado e Chen, 1999).

Ciclo de vida. A biologia dos lentivírus é semelhante à dos retrovírus (Tang *et al.*, 1999). A principal diferença a possibilitar que os lentivírus infectem células em repouso é a capacidade de seu complexo pré-integração viral interagir com e ser transportado pela membrana nuclear. Esse complexo pré-integração consiste no DNA viral transcrito, na integrase e na proteína da matriz codificada pelo gene *gag*. A proteína da matriz contém uma sequência de localização, que permite que o complexo ataque um nucleoporo. Em seguida, o transporte para dentro do núcleo de uma célula em repouso oferece a oportunidade para que o genoma viral seja incorporado ao DNA da célula hospedeira.

Desenvolvimento e produção dos vetores. Os vetores lentivirais derivados do HIV-1 são levados a um estado de replicação-incompetência pela deleção de vários genes acessórios e pela utilização das linhagens de células empacadoras, nas quais os componentes necessários à montagem das partículas virais são fornecidos por elementos genéticos separados (Srinivasakumar e Schuening, 1999), o que reduz significativamente a possibilidade de ocorrerem eventos recombinantes durante a produção do vetor que, teoricamente, poderiam gerar um vírus auto-replicante. Além disso, a deleção do gene *tat* e as deleções na região da RTL viral também reduzem as chances de surgimento de um lentivírus replicação-competente durante a produção do vetor ou *in vivo*.

Variedade de células hospedeiras. Os vetores lentivirais podem infectar células em divisão ativa e células em repouso, incluindo as células-tronco hematopoiéticas e células em diferenciação terminal, por exemplo, musculares, neurônios, hepatócitos e fotorreceptores da retina. Contudo, pode ser necessário estimular as células para que entrem na fase G1 do ciclo celular, antes que possam ser transduzidas com o lentivírus (Park *et al.*, 2000). O gene *env* dos lentivírus pode ser substituído pela pseudotipagem com a VSV-G ou outra proteína apropriada do envelope viral, visando obter uma gama de hospedeiros mais ampla (Li *et al.*, 1998). A expressão duradoura dos transgenes codificados pelos lentivírus foi demonstrada nos sistemas

nervosos centrais dos animais de laboratório. A liberação estável e eficaz dos genes também foi demonstrada na retina. A expressão dos transgenes codificados pelos lentivírus está associada a pouca ou nenhuma inflamação, ou sinais de patologia tecidual.

Segurança. Tendo em vista a linhagem dos vetores lentivirais derivados do HIV-1, existem preocupações pertinentes quanto à possibilidade de ocorrerem eventos recombinantes, levando ao desenvolvimento de um vírus replicação-competente (Amado e Chen, 1999). Teoricamente, um vetor lentiviral auto-replicante poderia ser perigoso por produzir mutagênese insercional, ou adquirir as características do HIV-1 original. Também foram levantadas dúvidas quanto às consequências da infecção pelo HIV de um paciente tratado anteriormente com um vetor lentiviral. Teoricamente, o HIV selvagem poderia permitir a mobilização do vetor de transferência genética, atuando como um vírus auxiliar. Na verdade, esse fenômeno teórico poderia ser vantajoso para a utilização dos vetores lentivirais no tratamento da infecção pelo HIV pela terapia genética anti-HIV. Esta e outras preocupações podem ser sanadas pela melhoria do desenvolvimento e da produção dos vetores.

Adenovírus. Os adenovírus são vírus de DNA lineares de fita dupla, que se replicam independentemente da divisão das células do hospedeiro. Os vetores adenovirais possuem vários aspectos atraentes, que estimularam seu desenvolvimento para uso clínico. Esses vírus são capazes de transduzir uma ampla gama de tecidos humanos, incluindo epitélio respiratório, endotélio vascular, músculos cardíaco e esquelético, tecidos dos sistemas nervosos central e periférico, hepatócitos, pâncreas exócrino e alguns tipos de tumor. Existem mais de 40 sorotipos de adenovírus humanos e o espectro clínico das infecções adenovirais humanas está bem descrito (Horwitz, 1990). Quase todos os adultos já foram expostos aos adenovírus e são soropositivos para anticorpos contra estes vírus, caso sejam testados por métodos sensíveis.

A transferência genética e a expressão transgênica eficazes podem ser conseguidas nas células em divisão e repouso. É possível usar várias vias de administração, incluindo injeções intravenosa, intrabiliar, intraperitoneal, intravesicular, intracraniana e intratecal, assim como a injeção direta no parênquima do órgão-alvo. As diversas vias de administração oferecem flexibilidade na escolha das células-alvo com base nos limites anatômicos. Existem duas vantagens importantes com os vetores adenovirais. Primeiramente, como o vírus continua num estado epissômico depois da infecção da célula hospedeira, geralmente não há expressão duradoura. Em segundo lugar, a infecção pelos adenovírus provoca respostas imunes celular e humoral, que eliminam as células transduzidas pelo vírus e reduzem a eficácia das administrações repetidas. Essa resposta imune também pode explicar os efeitos adversos da transferência genética com adenovírus.

Ciclo de vida. A infecção pelos adenovírus começa com a ligação da proteína de fibra, que se estende do capsídeo icosaédrico ao receptor dos vírus Coxsackie e adenovírus (RCA), encontrado na superfície das células dos mamíferos (Fig. 5.2). Depois da ligação, ocorre a interação entre uma molécula tripeptídica (Arg-Gly-Asp) da base *penton* com as integrinas da superfície celular ($\alpha\beta 3$ ou $\alpha\beta 5$) que, em seguida, leva à endocitose e à interiorização mediadas pelo receptor. O vírus escapa do endossomo antes da sua fusão com os compartimentos lisossômicos e assim evita a digestão. O DNA viral é capaz de entrar no núcleo da célula-alvo e iniciar a transcrição do mRNA viral sem divisão celular concomitante. Embora a integração do DNA viral ao DNA genômico da célula hospedeira possa ocorrer em níveis altos de infecção das células em divisão, este é um evento relativamente incomum e não contribui significativamente para a utilidade desses vírus como vetores de transferência genética. A expressão dos genes e a replicação viral ocorrem de forma ordenada e são estimuladas em grande parte pelos genes *E1A* e *E1B* da porção 5' do genoma dos adenovírus. Os genes *E1A* e *E1B* desempenham funções de transativação da transcrição de vários genes virais distais (ver Horwitz, 1990).

Como os genes *E1* estão diretamente envolvidos com a replicação dos adenovírus, sua remoção leva os vírus ao estado de replicação-incompetên-

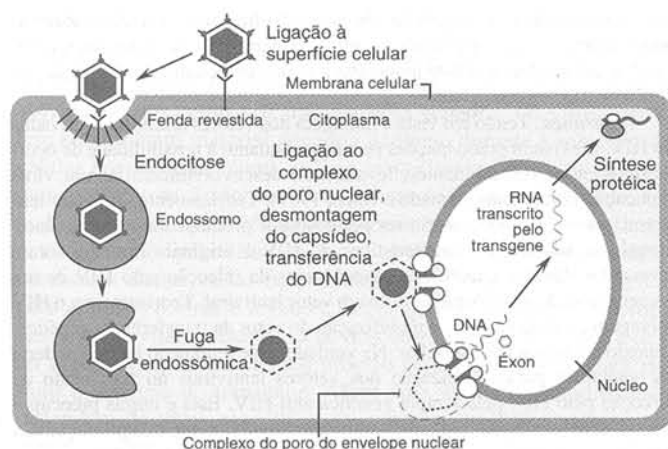


Fig. 5.2 Infecção das células-alvo mediada pelos adenovírus.

- Expressão do gene de interesse na célula-alvo, depois da liberação do DNA mediada pelos adenovírus. Um adenovírus recombinante liga-se aos receptores específicos da superfície celular de uma célula-alvo e entra na célula por endocitose. As proteínas virais permitem que o adenovírus escape do endossomo antes de sua fusão com os lisossomos e sua destruição. O DNA do adenovírus fica desenvolvido e viaja até o núcleo, onde começa a sintetizar mRNA novo. O DNA codificado pelo adenovírus, incluindo-se o transgene, não é incorporado ao genoma da célula hospedeira.

cia ou, pelo menos, produz uma interferência grave com o processo da replicação. Devido à complexidade do vírus, tem sido mais difícil remover todos os genes dos adenovírus que dos vetores retrovirais. A expressão das proteínas dos adenovírus com os vetores adenovirais usados hoje provoca respostas imunes celulares e humorais aos vetores recombinantes. Em alguns casos, isso pode limitar a utilidade desse vetor, tanto em termos de resposta imune do hospedeiro às células transduzidas pelos adenovírus, quanto com relação à repetição da administração do vetor.

Desenvolvimento e produção dos vetores. Embora existam vários sorotipos de adenovírus conhecidos, os sorotipos 2 e 5 têm sido usados com mais frequência na construção dos vetores. Os vetores adenovirais de primeira geração eram desenvolvidos por técnicas de engenharia genética, por meio da deleção das regiões E1 e E3 do genoma viral. Tais deleções levam o vírus a um estado de replicação-incompetência e permitem a inserção do DNA exógeno de até 7,5 kb de comprimento. Os vetores adenovirais de segunda geração também incorporam deleções adicionais das regiões E2 e E4, modificações que ajudam a reduzir a antigenicidade, mas limitam a expressão dos genes virais nas células infectadas. A remoção mais ampla dos genes virais resulta em vetores adenovirais dependentes de um agente auxiliar, que deve ter muito menos chance de induzir uma resposta imune e aumentar sobremaneira sua capacidade transportadora (Kochanek, 1999). Contudo, os sistemas de vetores adenovirais dependentes de um auxiliar parecem ser menos estáveis *in vivo* e existem limitações na produção dos vírus em títulos altos.

É possível produzir grandes quantidades dos vetores adenovirais pela cultura do vírus recombinante numa linhagem de células empacadoras (em geral, células 293 dos rins embrionários humanos), desenvolvidas por técnicas de engenharia genética visando expressar proteínas E1, que complementam o genoma dos vírus deficientes em E1. O vírus é isolado por desintegração das células empacadoras infectadas e purificação do lisado em estado natural pela centrifugação por gradiente de densidade com cloreto de cério, procedimento que não apenas separa o vírus das outras substâncias derivadas da cultura de tecidos, como também concentra o vírus em títulos muito altos (mais de 10^{13} partículas por mL). O vírus purificado é extremamente estável em vários sistemas de tamponamento aquosos e pode ser congelado por um período longo, sem perder sua atividade.

Variedade de células hospedeiras. Os adenovírus podem infectar grande variedade de células em divisão e repouso. Sua ampla gama de hospedeiros pode ser atribuída à expressão praticamente onipresente dos receptores da superfície celular, que podem mediar o reconhecimento e a captação dos adenovírus. Contudo, algumas células expressam níveis baixos do RCA, ou apresentam o receptor numa localização celular inacessível. A modificação

do tropismo dos vetores adenovirais também é possível (Wickham, 2000). Alguns pesquisadores têm usado técnicas imunológicas, nas quais um anticorpo duplo específico dirigido contra a fibra viral e a proteína da superfície da célula-alvo neutraliza, simultaneamente, o direcionamento intrínseco do vírus e redireciona sua fixação a um tipo celular específico. A proteína da fibra e sua saliência terminal também podem ser alterados pelas técnicas de engenharia genética, visando redirecionar ou aumentar a fixação do vírus (Douglas *et al.*, 1999). Por fim, pode-se utilizar uma estratégia de proteína adaptadora, na qual o RCA recombinante é fundido com um ligante (p. ex., um fator de crescimento epidérmico — FCE); a proteína resultante da fusão facilita a fixação específica do vírus às células que expressam o receptor do FCE (Dmitriev *et al.*, 2000).

Aplicações clínicas gerais. Existem várias experiências clínicas em andamento, utilizando vetores adenovirais para transferir genes para pacientes com distúrbios hereditários e adquiridos. A dificuldade de conseguir expressão duradoura e a reação imune resultante às células infectadas são obstáculos significativos ao tratamento das doenças hereditárias por períodos longos. A natureza epissômica do genoma do adenovírus limita, por fim, a duração da expressão dos genes nos tecidos com divisão celular ativa (p. ex., medula óssea e epitélio), tendo em vista que cada ciclo de divisão das células-alvo depois da transferência genética não é seguido de replicação do transgene. O uso dos vetores adenovirais replicação-incompetentes e replicação-competentes também pode ser útil no tratamento do câncer (*ver adiante*).

Segurança. Os efeitos colaterais principais dos vetores adenovirais estão relacionados com a reação imune desencadeada pelas células infectadas. As questões relativas à segurança dos vetores adenovirais foram ressaltadas depois da morte amplamente divulgada, que ocorreu durante uma experiência clínica (Marshall, 1999). Também existem preocupações quanto ao surgimento de vírus recombinantes replicação-competentes, que ocorre durante a produção do vetor. É necessário realizar análises e caracterização extremamente rigorosas dos vetores adenovirais recombinantes desenvolvidos para uso clínico.

Vírus adenoassociados. Os vírus adenoassociados (VAA) são vírus de DNA pequenos de fita simples sem envelope, que possuem alguns atributos desejáveis para um vetor de transferência genética. Esses microrganismos não são patogênicos, podem fazer a transdução estável das células em repouso com grande eficácia e ser tratados pelas técnicas de engenharia genética visando transportar genes heterólogos, sem a necessidade de expressar proteínas virais potencialmente imunogênicas. As limitações principais dos VAA usados como vetores genéticos são sua capacidade restrita de transportar DNA e as dificuldades de produzir vírus em títulos altos. As investigações clínicas usando os VAA estão começando e existem indícios de que esse vetor de transferência genética possa ser bastante adequado para várias aplicações da terapia genética (Monahan e Samulski, 2000).

Ciclo de vida. Os vírus adenoassociados têm um ciclo de vida dependente de um vírus auxiliar, o que significa que a replicação viral depende dos componentes genéticos de outro genoma viral. Esses vírus têm duas fases distintas em seu ciclo de vida. Na ausência do vírus auxiliar (adenovírus), o vírus selvagem infecta uma célula hospedeira, incorpora-se ao genoma da célula e permanece latente por um período longo. Na presença do adenovírus, a fase lítica do vírus é induzida e leva à replicação viral ativa. Do ponto de vista estrutural, o genoma do VAA é formado por duas matrizes de leitura aberta (denominadas *rep* e *cap*), flanqueadas pelas sequências de repetição terminal invertida (RTI). A região *rep* codifica 4 proteínas que medeiam a replicação do VAA, a transcrição do DNA viral e as funções de endonuclease usadas na incorporação ao genoma do hospedeiro. Os genes *rep* são as únicas sequências necessárias para a replicação viral. A sequência *cap* codifica as proteínas estruturais que formam o capsídeo viral. As RTI contêm as origens virais da replicação, fornecem os sinais para a encapsidação e participam da integração do DNA viral. A função de algumas destas proteínas e a biologia geral do vírus foram amplamente estudadas nos vírus selvagens (Kotin, 1994).

A infecção começa com a fixação do vírus ao seu receptor principal da superfície celular, que é o proteoglicano sulfato de heparan (Summerford e Samulski, 1998). Outros co-fatores — receptor tipo 1 do fator de crescimento dos fibroblastos e integrina $\alpha\beta 5$ contribuem para a captação celular (Sum-

merford *et al.*, 1999). A interiorização do vírus ocorre por endocitose mediada pelo receptor, através das depressões revestidas por clatrina (Bartlett *et al.*, 2000a). Durante a transdução das células hospedeiras, o genoma viral do VAA sofre circularização e formação de concatêmeros circulares, que se localizam numa posição epissômica na célula hospedeira (Yang *et al.*, 1999). A formação dessas formas circulares epissômicas do genoma do VAA correlaciona-se bem com a expressão duradoura do transgene (Duan *et al.*, 1998). O VAA do tipo selvagem pode incorporar-se bem ao DNA humano numa localização específica do cromossomo 19 (19q13.3-qter); contudo, o VAA recombinante pode perder sua capacidade de incorporação sítio-específica (Rivadeneira *et al.*, 1998).

Desenvolvimento e produção do vetor. Os vetores de VAA existentes hoje podem ser produzidos usando um sistema de três plasmídios recombinantes (Xiao *et al.*, 1998). O vetor plasmídico principal contém um transgene localizado entre duas RTI. Um segundo plasmídio fornece as regiões *rep* e *cap* e o terceiro plasmídio transporta elementos essenciais do genoma adenoviral, que são necessários ao acondicionamento viral. Essa estratégia de três plasmídios evita a necessidade de co-infecção das células geradoras pelos adenovírus selvagens. Devido ao tamanho pequeno do genoma dos VAA, a capacidade de transportar DNA limita-se a 5,2 kb. Evidentemente, isso restringe o tamanho do DNA e limita a capacidade de o vetor transportar elementos promotores/facilitadores importantes, para orientar a expressão dos genes na célula-alvo. A duplicação da capacidade do vetor pode ser conseguida com o uso de um sistema de vetores duplos, no qual duas metades de um transgene são montadas *in vivo* a partir de dois vetores de VAA separados, que se combinam num concatêmero circular durante a transdução (Sun *et al.*, 2000; Yan *et al.*, 2000). Usando essa abordagem, é possível montar genes maiores ou incluir elementos reguladores importantes, muito grandes para se adaptarem a uma única molécula vetora (Duan *et al.*, 2000). Hoje, as limitações principais na produção de VAA recombinantes referem-se às dificuldades de conseguir vírus em títulos altos e quantificar os títulos virais.

Variedades de células hospedeiras. Os VAA recombinantes podem infectar grande variedade de células hospedeiras. Estudos pré-clínicos demonstraram a transferência genética eficaz para músculo esquelético, sistema nervoso central, pulmão, fígado, trato gastrointestinal e olho.

Aplicações clínicas gerais. A experiência clínica com a transferência genética baseada nos VAA está aumentando e, hoje em dia, estão sendo realizadas pesquisas clínicas para avaliar a liberação dos transgenes para células pulmonares e musculares. Esse vetor parece ser bastante conveniente para produzir a expressão duradoura no músculo, coração, sistema nervoso central e outros tecidos. Os resultados iniciais das experiências clínicas com vetores de VAA para expressar o fator IX no músculo esquelético (ectópico) no tratamento da hemofilia parecem ser bem-sucedidos (*ver adiante*). A possibilidade de que esse sistema vetor produza a expressão duradoura sem ativar reações imunes ou citotoxicidade concomitante no hospedeiro sugere que os VAA possam ser um veículo de transferência adequado para o tratamento de algumas doenças hereditárias.

Segurança. Os VAA não são vírus patogênicos e as primeiras experiências com esses vetores virais demonstraram a inexistência de respostas imunes significativas do hospedeiro. Anteriormente, havia preocupação quanto à contaminação do vetor de VAA pelo adenovírus auxiliar, mas isso foi eliminado pelas técnicas de produção mais modernas (Xiao *et al.*, 1998). Por fim, os vetores de VAA recombinante podem incorporar-se randomicamente ao genoma e existe a preocupação quanto à possibilidade de mutagenese insercional. A integração sítio-específica do VAA selvagem ao cromossomo 19 pode exigir a conservação de seqüências virais específicas no vetor (Rivadeneira *et al.*, 1998).

Herpesvírus simples tipo 1. Os herpesvírus simples (VHS) são vírus DNA grandes (152 kb) de fita dupla, que se replicam no núcleo das células infectadas e apresentam uma ampla gama de células receptoras. O vírus pode infectar células em divisão e repouso e persistir num estado não-incorporado. As seqüências longas (20-30 kb) de DNA exógeno podem ser inseridas no genoma viral por recombinação homóloga ou mutagenese de inserção/deleção. O herpesvírus simples tipo 1 tem tropismo natural pelos tecidos neuronais e alguns pesquisadores demonstraram sua utilidade potencial como vetor de transferência genética para o tratamento das doenças neurológicas, incluindo doença de Parkinson e câncer cerebral (Fink

e Glorioso, 1997; Simonato *et al.*, 2000). Os inconvenientes principais da utilização do VHS-1 são sua citotoxicidade e a ocorrência de silenciamento transgênico.

Ciclo de vida. A biologia natural da infecção pelo VHS-1 envolve fases de lise e latência. Durante a infecção primária, o vírus liga-se e penetra nas células epiteliais (pele ou mucosa) e replica-se. Os capsídeos virais montados deixam a célula infectada e, simultaneamente, adquirem um envelope durante a germinação pela membrana plasmática. Em seguida, as partículas virais fundem-se com os nervos sensoriais periféricos na vizinhança da infecção primária e são transportados em direção retrógrada pelo axônio do nervo até seu corpo celular. A fixação do vírus é mediada pelas moléculas do sulfato de heparan existentes na superfície das células-alvo (Laquerre *et al.*, 1998). Depois que chega ao corpo do neurônio, o vírus pode continuar na fase lítica ou entrar numa fase de latência. A última fase caracteriza-se pelo silenciamento dos genes líticos e pela expressão de um conjunto diverso de transcritos associados à latência (TAL), estimulados por dois promotores associados à latência (PAL1 e PAL2). O vírus selvagem pode entrar novamente na fase lítica e liberar a prole viral no local da infecção primária, ou entrar no sistema nervoso central.

Desenvolvimento e produção dos vetores. O VHS-1 replicação-incompetente foi submetido às técnicas de engenharia genética visando à deleção de vários genes essenciais à fase lítica, principalmente os genes iniciais-imediatos *ICP4*, *ICP22* e *ICP27* (Krisky *et al.*, 1998). A deleção desses genes também produz vetores com menos citotoxicidade e expressão transgênica mais duradoura nas células cultivadas. Alguns pesquisadores desenvolveram sistemas de acondicionamento que não usam vírus auxiliares, que permitem a produção de vetores capazes de transduzir células neuronais *in vivo*, sem os efeitos citopáticos (Fraefel *et al.*, 1996), embora o título viral possa ser um pouco reduzido. Também existem descrições de abordagens mais eficazes para a produção de vetores do VHS-1 por engenharia genética, que permitem a inserção de 2 cassetes de expressão transgênica independentes num único vírus (Krisky *et al.*, 1997).

Um problema significativo com os vetores de VHS-1 é a dificuldade de conseguir expressão duradoura devido ao silenciamento transgênico. O uso dos promotores latência-ativos para estimular a expressão genética, ou da ligação dos transgenes a um local de entrada ribossômica interna (SERI) introduzido num ponto distal das seqüências reguladoras dos transcritos associados à latência, parece ser uma boa opção para melhorar a longevidade da expressão mediada pelo VHS-1 (Goins *et al.*, 1999; Lachmann e Efsthliou, 1997; Marshall *et al.*, 2000).

Variedade de células receptoras. O VHS-1 é capaz de infectar grande variedade de células humanas, mas sua predileção pelos neurônios é mais marcante. A modificação do tropismo do VHS-1 pode permitir o direcionamento mais específico do vetor. A deleção dos genes da glicoproteína viral responsável pela fixação celular produz um VHS-1 entrada-incompetente, que pode ser complementado por proteínas de fixação alternativas (Anderson *et al.*, 2000).

Aplicações gerais. Graças à sua capacidade de transportar DNA, os vetores de VHS-1 podem ser usados como veículos para a transferência de grandes cargas de genes. Por exemplo, o cDNA completo da distrofina (14 kb) foi introduzido com sucesso nas células musculares cultivadas de camundongos com distrofia muscular experimental (Akkaraju *et al.*, 1999). Os vetores de VHS-1 replicação-competentes estão sendo desenvolvidos para o tratamento das neoplasias cerebrais e outros cânceres (Martuza, 2000).

Segurança. A principal questão de segurança com relação aos vetores de VHS-1 é sua citotoxicidade. Os sistemas mais novos de produção, que eliminam o vírus auxiliar e outras técnicas de engenharia genética para remover os genes citopáticos, podem reduzir essa possibilidade.

Estratégias não-virais de liberação do DNA

Várias abordagens não-virais para mediar a captação celular do DNA exógeno foram desenvolvidas e testadas. Dentre essas técnicas estão o DNA plasmídico, os complexos DNA-lipossomo, os complexos DNA-proteína e as partículas de ouro revestidas com DNA. Em geral, a produção é mais fácil e menos dispendiosa que a dos vetores virais. Contudo, em geral, a baixa eficácia da transdução e a expressão transitória são limitações significativas de sua utilização em terapia genética. A expressão mais duradoura pode ser conseguida pela

engenharia genética dos genes necessários com transpósons, que são elementos genéticos móveis de ocorrência natural, capazes de se incorporarem ao DNA cromossômico (Yant *et al.*, 2000).

DNA plasmídico sem complexos. Surpreendentemente, o DNA (ou mRNA) purificado pode ser injetado diretamente nos tecidos, resultando na expressão transitória dos genes, o que é mais bem exemplificado pelo tecido muscular, no qual a injeção direta do DNA não-ligado a complexos (exposto) é mais eficaz (Wolff *et al.*, 1992). A pele também é capaz de expressar o DNA plasmídico liberado por injeção direta (Hengge *et al.*, 1996) ou outros métodos físicos, incluindo a transfecção balística usando partículas de ouro revestidas com DNA (Lin *et al.*, 2000). A expressão de uma proteína antigênica na pele ou no músculo usando essa abordagem pode ser útil para a imunização (Davis *et al.*, 1995) e algumas experiências clínicas estão avaliando a eficácia e a segurança dessa estratégia na vacinação contra doenças infecciosas (Le *et al.*, 2000; Tacket *et al.*, 1999). A injeção do DNA plasmídico no músculo também pode ser útil para a síntese ectópica das proteínas terapêuticas, como a eritropoietina (Tripathy *et al.*, 1996).

Partículas de ouro revestidas com DNA. O DNA plasmídico pode ser afixada às partículas de ouro (cerca de 1 micrão de diâmetro) e em seguida "injetado" nas células acessíveis. O DNA é co-precipitado na partícula de ouro e em seguida propelido usando uma fagulha elétrica ou gás pressurizado como força motriz. Este "revólver de genes" pode ser usado para acelerar as partículas revestidas por DNA dentro das células superficiais da pele (epiderme) ou nos tumores cutâneos (melanomas). A expressão dos genes dura apenas alguns dias e isso pode depender mais das células-alvo (*p. ex.*, células cutâneas descamadas) que do método de liberação. Teoricamente, esse sistema de liberação dos genes é conveniente para a imunização mediada por genes (Haynes *et al.*, 1996), na qual é necessária apenas exposição breve ao antígeno para conseguir uma resposta imune.

Lipossomos. Os lipossomos são esferas unilamelares ou multilamelares fabricadas usando vários lipídios. Essas partículas são capazes de liberar o DNA no interior das células. O pressuposto básico é de que, mediante o envolvimento das moléculas hidrofílicas com moléculas hidrofóbicas, agentes que de outra forma seriam impermeáveis nas membranas celulares, poderiam ser guiadas para dentro das células. Na Fig. 5.3, há um diagrama ilustrando o mecanismo teórico da transfecção por lipossomo-plasmídio. Proteínas e outras moléculas não-lipídicas podem ser incorporadas às membranas lipídicas. Como a substância a ser liberada precisa estar encapsulada dentro dos lipossomos, o processo de fabricação é complexo. Além disso, a maioria dos fragmentos de DNA usados na terapia genética é grande, em comparação com o lipossomo, de forma que a eficiência da encapsulação é muito baixa. Por conveniência, os lipossomos são classificados em aniônicos ou catiônicos, de acordo com a carga negativa ou positiva final, respectivamente.

Lipossomos aniônicos. A primeira liberação *in vivo* de um gene usando lipossomos envolveu a transferência da insulina complexada com lipossomos aniônicos em ratos (Soriano *et al.*, 1983). Nos ratos transfectados, houve aumento dos níveis circulantes da insulina e redução das concentrações sanguíneas de glicose. Apesar desse sucesso inicial, houve inconvenientes significativos associados ao uso dos lipossomos aniônicos para liberar DNA. Quando administradas por via intravenosa, essas estruturas têm como alvo principal as células reticuloendoteliais do fígado, o que as torna pouco úteis para outras células-alvo. Várias proteínas podem ser inseridas na camada externa dos lipossomos, com o objetivo de alterar seu comportamento *in vivo*, incluindo a liberação para tipos específicos de células. Tal abordagem pode permitir que os lipossomos sejam administrados por via intravenosa para fugir ao sistema reticuloendotelial. Ligantes protéicos ou anticorpos contra as moléculas da superfície celular incorporados à superfície dos lipossomos também podem direzi-los especificamente para os receptores da superfície celular das populações celulares desejadas (Wu e Wu, 1987).

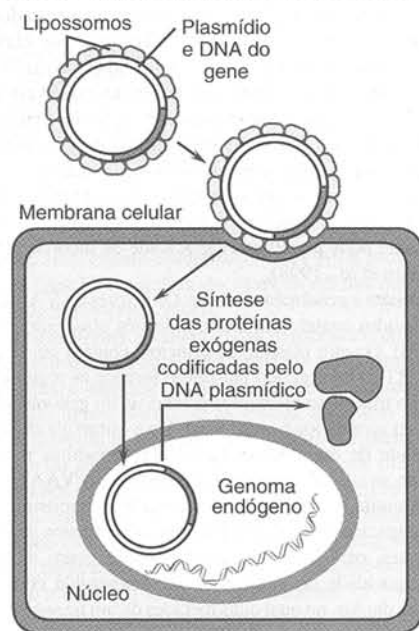


Fig. 5.3 Liberação do DNA mediada por lipossomos catiônicos.

- Os lipossomos entram nas células depois da fusão com a membrana plasmática, usando um mecanismo que permite que sua carga de ácido nucléico escape da degradação pelos lisossomos. O DNA plasmídico (demonstrado nesta figura) precisa entrar no núcleo para ser transcrito em mRNA que, em seguida, é exportado para o citoplasma para a tradução em proteínas. A integração do DNA ao genoma da célula hospedeira é um evento extremamente raro.

Lipossomos catiônicos. *In vivo*, os lipossomos catiônicos possuem propriedades muito diferentes dos seus correspondentes aniônicos. Alguns estudos demonstraram que a injeção intravenosa dos complexos catiônicos produz a expressão genética na maioria dos órgãos, se o complexo lipossomo-DNA for injetado num vaso sanguíneo aferente do órgão. Além disso, os complexos lipossomo-DNA podem ser administrados por injeção nas vias respiratórias para chegarem ao epitélio pulmonar. Em animais de laboratório, a injeção intravenosa ou a liberação por aerossol dos complexos lipossomo-plasmídio catiônicos não parece ser tóxica (Canonica *et al.*, 1994).

Conjugados DNA-proteína. Alguns pesquisadores desenvolveram sistemas de liberação do DNA para células específicas, que utilizam receptores especiais da superfície celular da célula-alvo (Michael e Curiel, 1994). Através da fixação do ligante reconhecido por este receptor ao DNA transgênico, o complexo ligante-DNA pode ser ligado seletivamente e interiorizado na célula-alvo (Wu e Wu, 1987). Esses vetores de conjugados moleculares são interessantes porque oferecem a possibilidade da transferência de genes para células específicas, sem os problemas associados aos vetores virais. Os primeiros sistemas enfatizavam o desenvolvimento de métodos eficazes de fixação do DNA ao ligante usando policátions, complexos antígeno-anticorpo e fixadores biotina-estreptavidina. A poli-L-lisina (PLL), que é um polication, tem sido amplamente usada porque pode ser acoplada com facilidade a vários ligantes protéicos por métodos de ligação química cruzada. Quando o complexo PLL-ligante é misturado com DNA plasmídico, formam-se complexos macromoleculares nos quais o DNA está ligado eletrostaticamente às moléculas de PLL-ligante. Tais estruturas toróides (50-100 nm de diâmetro) apresentam os ligantes ao receptor da superfície celular, que faz sua endocitose eficiente. O receptor da transferrina (Zenke *et al.*, 1990), o receptor asialo-orosomucóide (Wu e Wu, 1987) e os carboidratos da superfície celular (Batra *et al.*, 1994) também têm sido usados para demonstrar o potencial dos sistemas de liberação de genes mediados por ligante. O receptor assialoroso-

mucóide é particularmente interessante, porque é encontrado quase exclusivamente nos hepatócitos e, por essa razão, poderia ser útil para mediar a transferência dos genes para o fígado.

PARADIGMAS TERAPÊUTICOS

A transferência das moléculas de ácido nucléico para dentro das células vivas tem várias aplicações clínicas. Embora tenha sido concebida inicialmente para o tratamento dos distúrbios hereditários, a terapia genética e o uso de fármacos de ácido nucléico têm sido empregados no tratamento de várias doenças adquiridas, incluindo câncer e infecção. A seção seguinte apresenta discussões sobre algumas dessas estratégias diferentes e ilustra suas aplicações possíveis.

Terapia genética para distúrbios hereditários

A terapia genética pode ser aplicada no tratamento de distúrbios hereditários, principalmente dos que são transmitidos por um padrão hereditário recessivo. Nesse caso, a anomalia genética geralmente suprime a expressão do produto genético normal (perda funcional). As estratégias visando recuperar a função genética exigem um sistema altamente eficaz de liberação da sequência genética normal para os tecidos acometidos pelo distúrbio hereditário. Tal abordagem tem sido descrita como "substituição genética", embora geralmente não se faça qualquer tentativa de remover o gene mutante nativo. Um termo mais apropriado para descrever essa abordagem seria "potencialização genética". Além disso, a inserção de cópias adicionais de um gene normal nos tecidos que expressam um distúrbio transmitido por padrão hereditário dominante não eliminaria, necessariamente, a anormalidade celular. Isto é particularmente válido quando houver um mecanismo dominante-negativo para a doença. Nas seções subsequentes deste capítulo, o uso desse paradigma será ilustrado para várias doenças.

A correção de uma deficiência genética exige que o produto genético inserido seja expresso em quantidades suficientes para produzir um efeito terapêutico; o limiar para este efeito varia muito entre as diversas doenças genéticas. Em muitos casos, isso pode ser estimado com base nas observações clínicas comparando a gravidade da doença com a extensão da deficiência genética. Isto pode ser ilustrado pelas hemofilias, nas quais a gravidade das complicações hemorrágicas é, grosso modo, proporcional à extensão da deficiência dos fatores da coagulação na circulação. Tais estimativas não são possíveis em outras doenças como a fibrose cística, na qual não é possível determinar o grau de expressão do gene regulador do transporte da fibrose cística (GRFC) nas vias respiratórias e outras células epiteliais, o que é necessário para se obter um benefício terapêutico. Essas questões tornam-se mais complexas nas doenças em que a expressão genética precisa ser efetuada por mecanismos extremamente controlados, o que pode ser ilustrado pelas talassemias, que são devidas às anormalidades da síntese das cadeias α ou β da hemoglobina. A produção excessiva de uma dessas cadeias da subunidade por um transgene terapêutico desregulado poderia ser tão perigosa quanto a própria doença.

Estratégias de reparo genético

Existem várias estratégias desenvolvidas para reparar diretamente as anomalias genéticas, em vez de complementar a deficiência com um alelo funcional. As estratégias de reparo genético possuem várias vantagens potenciais, por exemplo, a redução concomitante da produção dos produtos genéticos deletérios e o aumento da probabilidade de que a expressão do gene objetivado persista sob controle fisiológico apropriado. Teoricamente, esse paradigma é bastante conveniente para o tratamento dos distúrbios hereditários causados por mutações dominante-negativas.

Uma estratégia é o reparo do RNA, que inclui moléculas catalíticas de RNA (ribozimas) capazes de mediar reações de *trans*-des-

dobramento. Com essa abordagem, um segmento deficiente de uma molécula de mRNA é substituído pela sequência natural correspondente. Outra estratégia enfatiza o reparo da mutação no nível genômico, mediante a indução dos mecanismos de reparo do DNA, que usam oligonucleotídeos especializados compostos de fragmentos de RNA e DNA. Nos dois casos, o gene ou transcrito reparado permanece sob controle transcricional do gene natural.

Reparo do RNA por ribozimas *trans*-clivantes. As enzimas de RNA ou ribozimas têm sido muito estudadas, desde sua descoberta no início da década de 1980. Várias experiências clínicas foram realizadas para esclarecer os mecanismos que explicam como algumas moléculas de RNA podem formar locais ativos e realizar catálise. Mais recentemente, o estudo das ribozimas atraiu mais atenção em virtude da utilidade potencial dessas enzimas de RNA em várias aplicações da terapia genética.

Ribozimas. A primeira ribozima descoberta era o íntron autodesdobrador do grupo I, proveniente do *Tetrahymena thermophila* (*T. thermophila*). A reação mediada por essa enzima de RNA foi caracterizada em detalhes e o mecanismo pelo qual ela produz a própria excisão a partir dos RNA ribossômicos precursores (pré-rRNA), seja a ajuda das proteínas, está bem esclarecido (Cech, 1993). A segunda ribozima descoberta foi a subunidade da RNase P, enzima que catalisa a remoção das sequências proximais dos tRNA precursores com o objetivo de produzir terminações 5' maduras nas moléculas do tRNA de várias espécies celulares (Symons, 1992). Um segundo grupo de íntrons catalíticos (grupo II) foi descoberto nos genomas das organelas de vários microrganismos inferiores (Frank e Pace, 1998). Além da reação de desdobramento, os íntrons do grupo II também possuem a capacidade de se inserirem dentro do DNA de fita dupla, com a ajuda de uma proteína multifuncional codificada pelo íntron. Foram descobertas várias outras moléculas de RNA catalíticas, associadas naturalmente a patógenos de vegetais e seres humanos. As ribozimas em cabeça de martelo e grampo deslizante são derivadas dos RNA satélites retirados de vírus e vírusóides vegetais, enquanto a ribozima do vírus da hepatite delta (VHD) é derivada de um vírus de RNA de fita simples curta, encontrado em alguns pacientes infectados pelo vírus da hepatite B. Todas essas pequenas enzimas de RNA catalisam uma reação de autoclivagem que parece desempenhar uma função significativa na replicação desses patógenos de RNA de fita simples (Symons, 1992).

O tamanho e o mecanismo catalítico das ribozimas são diferentes. Cada tipo de ribozima adota uma estrutura secundária e terciária típica, necessária para formar um centro catalítico e realizar a catálise (Cech, 1992). As ribozimas derivadas dos íntrons do grupo I e da RNase P geralmente são formadas por mais de 200 nucleotídeos; essas duas ribozimas clivam o RNA-alvo para gerar produtos com terminações 3'-hidroxil e 5'-fosfato. Por outro lado, as ribozimas em cabeça de martelo, grampo deslizante e o VHD têm apenas 30-80 nucleotídeos de comprimento e formam produtos de clivagem com terminações de 2', 3'-fosfato cíclico e 5'-hidroxil.

Todas essas ribozimas autoclivantes foram submetidas às técnicas de reengenharia, de forma que possam clivar outras moléculas-alvo de RNA no modo *trans* e seguindo uma sequência específica. Essa capacidade de clivar RNA específicos suscitou muitas especulações quanto à utilidade potencial das ribozimas *trans*-clivantes como inibidores da expressão dos genes (Rossi, 1999). Essas ribozimas *trans*-clivantes podem ser eficazes na reparação de transcritos celulares anormais, mediante a clivagem dos nucleotídeos mutantes e o acoplamento das sequências de RNA funcionais (ver Fig. 5.4) (Sullenger, 1999).

O reparo do RNA mediado pelas ribozimas pode ser útil no tratamento de várias doenças. Como já foi mencionado, a ribozima do grupo I derivada do *Tetrahymena* pode catalisar uma reação de *trans*-clivagem. No primeiro exemplo dessa aplicação, a ribozima do grupo I derivada do *T. thermophila* foi submetida às técnicas de reengenharia para reparar transcritos *lacZ* truncados pela *trans*-clivagem específica em *Escherichia coli* (Sullenger e Cech, 1994) e células dos mamíferos (Jones *et al.*, 1996). Nos dois casos, a ribozima clivou com muita fidelidade as sequências reparadoras para os RNA-alvo com *lacZ* mutantes e manteve a estrutura de leitura aberta para a tradução dos transcritos reparados. Num estudo subsequente, os autores monitoraram a eficácia do reparo do RNA; a ribozima foi

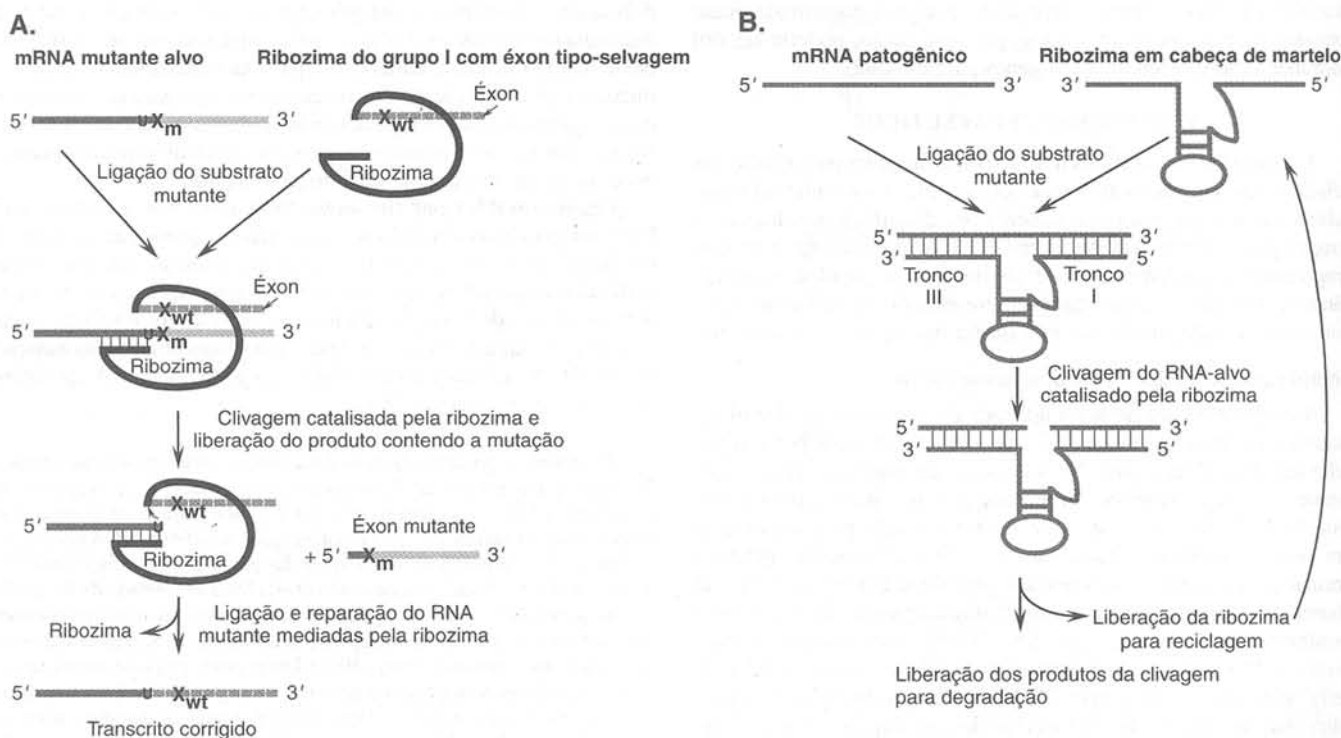


Fig. 5.4 Reparo e clivagem do RNA mediados pelas ribozimas.

- **A. Reação de trans-clivagem mediada por uma ribozima do intron do grupo I.** A localização do nucleotídeo mutante no mRNA-alvo está indicada por X_m e a base correspondente no éxon natural está marcada com X_{wt} . A reação de *trans*-clivagem começa com a formação de pares de bases complementares entre a ribozima e o mRNA-alvo. Em seguida, a ribozima catalisa a clivagem do mRNA-alvo e a ligação do éxon natural para gerar um transcrito reparado.
- **B. Reação de trans-clivagem mediada por uma ribozima em cabeça de martelo.** Inicialmente, a ribozima liga-se a um RNA-alvo através da correspondência de pares de bases e, em seguida, catalisa a clivagem do RNA num resíduo não-pareado, posicionado entre os troncos I e III. Por fim, a ribozima é liberada e pode mediar outra reação de clivagem.

capaz de rever até 50% dos transcritos do *lacZ* truncados, quando a ribozima e o substrato (*lacZ*) que codifica os plasmídios foram co-transfeccionados para fibroblastos de mamíferos (Jones e Sullenger, 1997).

Mais recentemente, três estudos demonstraram que as ribozimas do grupo I podem emendar com sucesso os transcritos lesados, que estão associados às doenças genéticas comuns e ao câncer. Num estudo, os autores demonstraram que uma ribozima *trans*-clivante foi capaz de reparar os transcritos associados à distrofia miotônica (Phylactou *et al.*, 1998). Outras pesquisas usaram o reparo do RNA para corrigir a β -globina falciforme (Lan *et al.*, 1998) e os transcritos p53 mutantes (Watanabe e Sullenger, 2000).

Oligonucleotídeos de RNA/DNA (quimeroplastia). As doenças que causam mutações podem ser reparadas pelo aproveitamento dos mecanismos de reparo celular do DNA mal emparelhado. Alguns pesquisadores conseguiram usar oligonucleotídeos quiméricos de DNA/RNA para reparar seqüências mutantes no nível genômico em vários modelos animais de doença. As descobertas possibilitadas pelos estudos de recombinação homóloga levaram Kmiec e colaboradores a explorarem esse novo tipo de reparo genético, conhecido como quimeroplastia (Yoon *et al.*, 1996). Os oligonucleotídeos quiméricos consistem numa seqüência autocomplementar formada por DNA e resíduos de RNA modificados (ribonucleotídeos 2'-O-metil), que formam uma estrutura dúplex flanqueada por duas alças de grampo deslizante com politimidina (Fig. 5.5). A presença dos resíduos de 2'-O-metil RNA aumenta a afinidade da ligação com a seqüência almejada e a resistência às nucleases.

Desenvolvimento dos oligonucleotídeos quiméricos. A seqüência oligonucleotídica quimérica convencional é formada por duas fileiras de 10 resíduos ribonucleotídeos modificados, interrompidos por 5 resíduos desoxinucleotídicos com a base do DNA central conformada de forma a corresponder à mutação almejada (Fig. 5.5). No ponto dessa desigualdade, a seqüência oligonucleotídica funciona como um molde para orientar os mecanismos de reparo do DNA na correção da mutação. Os oligonucleotídeos quiméricos também podem dirigir a inserção e a deleção de nucleotídeos isolados. Embora o comprimento típico da seqüência orientadora homóloga seja de 25 bases, alguns estudos demonstraram que a freqüência das correções dos nucleotídeos aumenta com o comprimento dessa região (Gamper *et al.*, 2000).

Mecanismo de ação. O mecanismo exato da ação dos oligonucleotídeos quiméricos de RNA/DNA ainda não foi esclarecido por completo, mas foram feitas grandes descobertas usando um sistema de ensaio com extrato acelular humano (Cole-Strauss *et al.*, 1999; Gamper *et al.*, 2000). A reação de reparo dos genes objetivados parece depender da recombinação homóloga celular e dos mecanismos de correção das desuniões. Alguns estudos sugeriram que o intermediário fundamental seja uma alça em D estabilizada por complemento, que é uma molécula articulada com 4 fragmentos, nos quais 2 fileiras de oligonucleotídeos quiméricos são pares de bases com seqüência complementar ao gene-alvo (Fig. 5.5). Os estudos iniciais de quimeroplastia foram realizados usando uma molécula que continha a desunião desejada nas 2 faixas do oligonucleotídeo. Hoje, acredita-se que a faixa de RNA/DNA quimérica estabilize a interação com a seqüência visada e que apenas o fragmento de DNA funcione como modelo para o reparo da desunião; portanto, esse último fragmento é a única seqüência necessária para corrigir a desunião. Além disso, alguns pesquisadores acreditam que a atividade da molécula aumente caso a seqüência quimérica consista apenas em bases de RNA, em vez de uma mistura de RNA/DNA.

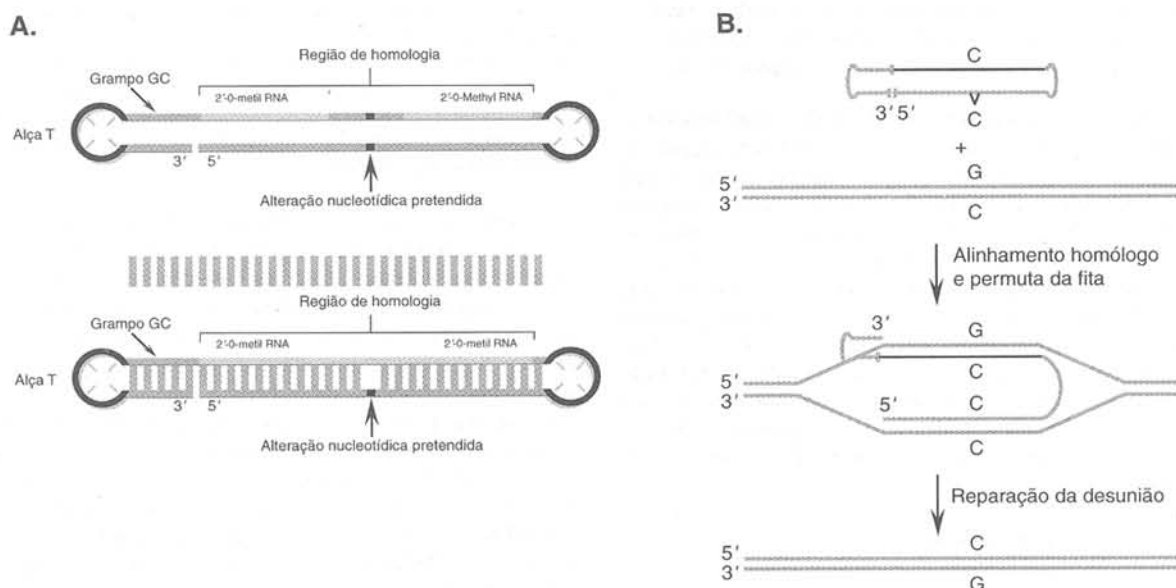


Fig. 5.5 Reparo genético mediado por oligonucleotídeos quiméricos de RNA/DNA.

- **A. Estrutura dos oligonucleotídeos quiméricos de RNA/DNA.** A fileira superior de um oligonucleotídeo quimérico ilustrado ao alto consiste em dois segmentos de resíduos de RNA 2'-O-metilfosforilados (em cinza-claro), franqueados por cinco resíduos de DNA (em cinza-escuro), que formam uma região de homologia complementar à sequência do DNA-alvo. Uma posição na sequência (seta preta) foi desenvolvida para formar uma desunião com a sequência-alvo. A fileira inferior é formada inteiramente por DNA e contém a alteração nucleotídica pretendida. Uma ligação G-C confere estabilidade e alças de grampo deslizante T poli-T (alça T) impedem a concatenação dos vários oligonucleotídeos. Nos oligonucleotídeos quiméricos de RNA/DNA de última geração (estrutura inferior em A), a fileira superior consiste totalmente em RNA 2'-O-metilfosforilado e apenas o segmento inferior apresenta uma desunião com a sequência-alvo.
- B. Mecanismo teórico de reparo do DNA mediado pelos oligonucleotídeos quiméricos.** O oligonucleotídeo quimérico passa por um alinhamento homólogo e permuta de segmentos com a sequência-alvo, formando uma alça estabilizada por complemento. A fileira superior (preta) estabiliza a ligação do oligonucleotídeo com a sequência-alvo. A fileira inferior (cinza) serve como modelo para o reparo dos genes, realizado pelos mecanismos celulares de reparo das desuniões.

Os oligonucleotídeos quiméricos de RNA/DNA foram estudados inicialmente pelo direcionamento do DNA plasmídico expresso no nível epissômico e, em seguida, alguns estudos demonstraram o reparo das mutações do DNA genômico em células cultivadas. Os sistemas *in vitro* incluíam a expressão do alelo β^S da hemoglobina falciforme nas células linfoblastóides, de um gene anormal da fosfatase alcalina nas células HuH-7 e do gene da tirosinase nos melanócitos de camundongos albinos (Alexeev e Yoon, 1998; Cole-Strauss *et al.*, 1996; Kren *et al.*, 1997).

O reparo genético *in vivo* foi demonstrado pela primeira vez no modelo de ratos Gunn com a síndrome de Crigler-Najjar tipo I, causada por uma mutação deslocamento do módulo de leitura no gene que codifica a UDP-glicuronosiltransferase. Essa mutação provoca a perda da atividade enzimática e causa hiperbilirrubinemia (Kren *et al.*, 1999). Um oligonucleotídeo quimérico foi desenvolvido para a inserção dirigida da base ausente no DNA genômico que codifica essa proteína e foi administrado por via intravenosa no fígado dos ratos afetados sob a forma de um complexo com polietileneimina lactosilada (PEI) ou encapsulado dentro de lipossomos aniônicos. A mutação foi reparada nessas experiências com frequência de 20% e o mRNA transcrito pelo gene reparado foi traduzido em proteína funcional. Os níveis da bilirrubina sérica diminuíram 25% depois da primeira dose e quase 50% depois da segunda administração, em comparação com os níveis detectados antes do tratamento, demonstrando o efeito aditivo potencial das aplicações repetidas dos oligonucleotídeos quiméricos. A restauração da atividade enzimática foi confirmada por exames bioquímicos e os efeitos do reparo genético persistiram por pelo menos 6 meses.

Outros estudos demonstraram a possibilidade de usar a quimero-plastia *in vivo* para reparar mutações do gene da tirosinase dos

camundongos BALB/c albinos e dos genes da distrofina nos modelos de distrofia muscular de Duchenne em camundongos e cães da raça Retriever dourado (Alexeev *et al.*, 2000; Bartlett *et al.*, 2000b; Rando *et al.*, 2000).

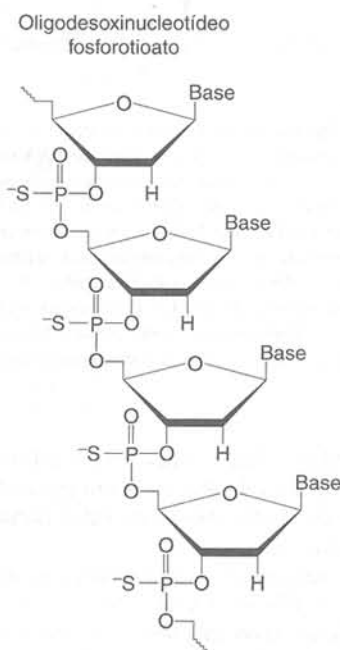
Os desafios atuais que impedem a utilização dos oligonucleotídeos quiméricos de RNA/DNA na terapia genética humana são a necessidade de desenvolver estratégias de liberação ideais e mecanismos de síntese e purificação em larga escala com relação custo-benefício favorável (Ye *et al.*, 1998). A maior parte dos esforços no sentido de desenvolver um sistema de liberação tem enfatizado a utilização de lipossomos carregados e polímeros sintéticos, incluindo PEI e polilisina. A questão mais importante relativa à atividade ideal da molécula é conseguir a liberação eficaz no núcleo. Em virtude do comprimento do oligonucleotídeo (em geral, 68 bases) e da sua estrutura secundária extremamente estável, a síntese e a purificação das moléculas completas em quantidades suficientes é difícil e dispendiosa. Os subprodutos da síntese dos oligonucleotídeos poderiam ser tóxicos para as células e os produtos incompletos podem competir com a molécula completa pela ligação ao DNA-alvo. A cromatografia líquida de alto desempenho e a eletroforese desnaturante em gel de poliácridamida são as técnicas de purificação usadas com mais frequência.

Estratégias de inativação dos genes

Os métodos destinados a inibir a expressão de genes específicos passaram a ser um paradigma terapêutico importante para a terapia genética de algumas doenças adquiridas. Os oligonucleotídeos *antisense* e alguns grupos de ribozimas estão sendo usados ou se encontram em vários estágios de desenvolvimento para tratar grande variedade de doenças, incluindo infecções virais e câncer. Na

verdade, um oligonucleotídeo *antisense* desenvolvido especificamente para o tratamento da infecção ocular pelo citomegalovírus (CMV) foi o primeiro fármaco de ácido nucleico aprovado para uso clínico pelo FDA.

Oligonucleotídeos *antisense*. Os fragmentos sintéticos curtos de fita simples do DNA complementar a um mRNA podem bloquear a expressão dos genes específicos no nível da tradução (Galderisi *et al.*, 1999; Ma *et al.*, 2000). Os oligonucleotídeos *antisense* de primeira geração tinham ligações de fosforotioato, nas quais um dos átomos de oxigênio não-ligado no fosfato era substituído pelo enxofre, para tornar a molécula resistente às nucleases (*ver* estrutura adiante). Os oligonucleotídeos *antisense* de segunda geração incorporam ligações intramoleculares alternativas e também incluem misturas de desoxirribonucleotídeos e ribonucleotídeos substituídos por reações químicas. Os oligonucleotídeos *antisense* mais novos podem ter perfis de farmacocinética e segurança mais favoráveis, em virtude da redução das interações inespecíficas (Agrawal e Kandimalla, 2000).



Mecanismo de ação. Os oligonucleotídeos *antisense* produzem seus efeitos por mecanismos sequência-específicos e sequência-inespecíficos (Galderisi *et al.*, 1999; Ma *et al.*, 2000). O principal mecanismo sequência-específico envolve a hibridização de um mRNA-alvo pela formação de pares de bases complementares de Watson-Crick. Essa interação impede a tradução do mRNA em proteína mediada pelos ribossomos e estimula a atividade da RNase H, que é uma enzima que cliva o RNA em presença de um dúplex RNA/DNA. O comprimento típico dos oligonucleotídeos *antisense* (15-20 bases) é suficientemente longo para assegurar um direcionamento da sequência genética altamente específico. Também existem efeitos inespecíficos dos oligonucleotídeos *antisense*, que não dependem da sequência do mRNA-alvo. Em virtude da sua composição polianiónica, os oligonucleotídeos *antisense* podem ligar-se a várias proteínas e ativar, complementar ou interferir no sistema da coagulação, efeitos que podem prolongar os tempos da coagulação plasmática nos seres humanos (Sheehan e Lan, 1998). Os oligonucleotídeos *antisense* que contêm algumas sequências (p. ex., dinucleotídeos de citosina-guanosina [CpG] e tripletos de guanosina [GGG]) podem induzir respostas imunes significativas, incluindo a modulação da função das células T e a indução de várias citocinas como interleucinas, interferon- γ e fator α de necrose tumoral (Pisetsky, 1999).

Farmacocinética. Aumentos dependentes da dose dos níveis plasmáticos em estado de equilíbrio dos oligonucleotídeos *antisense* geralmente foram observados nas experiências clínicas de fase inicial, quando os fármacos foram administrados por via intravenosa ou subcutânea (Levin, 1999).

Em geral, os parâmetros farmacocinéticos não dependem da sequência e do comprimento do oligonucleotídeo. Depois da administração intravenosa, os oligonucleotídeos *antisense* são excretados principalmente na urina em 24 horas. Nos animais de laboratório, podem ser detectados níveis mensuráveis na maioria dos tecidos (com exceção do cérebro) por até 48 horas. A meia-vida de eliminação dos oligonucleotídeos administrados por via intracelular é mais longa (de Smet *et al.*, 1999).

Fomivirsen. Os oligonucleotídeos *antisense* estão sendo desenvolvidos principalmente como agentes antivirais e antineoplásicos. O primeiro agente terapêutico de base genética a receber a liberação da FDA é o *fomivirsen*, um oligonucleotídeo fosforotioato com 21 pares de bases, dirigido ao mRNA transcrito a partir da unidade de transcrição inicial-intermediária do citomegalovírus (CMV) humano (Nichols e Boeckh, 2000; Perry e Balfour, 1999). Esse fármaco está indicado para o tratamento local (intravítreo) da retinite causada pelo CMV nos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Para os pacientes com doença avançada e refratária aos fármacos convencionais e que correm risco de perder a visão, a administração semanal do fomivirsen pode retardar significativamente a progressão da doença. Os efeitos adversos mais comuns do tratamento são aumento da pressão intra-ocular e inflamação intra-ocular branda a moderada, que tendem a ser transitórios e reverter facilmente com a aplicação de corticóides tópicos.

Outros oligonucleotídeos *antisense*. Vários outros oligonucleotídeos *antisense* estão em fase inicial de experiência clínica para o tratamento de várias neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos (Cotter, 1999; Yuen e Sikic, 2000). Os oligonucleotídeos que estão sendo desenvolvidos para o tratamento da leucemia mieloide crônica são dirigidos para uma sequência de mRNA híbrido, que se forma em virtude de uma translocação cromossômica resultando na expressão excessiva do mRNA que codifica um oncogene quimérico (*bcr/abl*). Outros agentes em desenvolvimento destinam-se a bloquear a expressão da *bcl-2*, uma proteína que inibe a apoptose e pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de várias neoplasias malignas linfóides humanas. Outras aplicações antineoplásicas dos oligonucleotídeos *antisense* são os mRNA que codificam cinases proteicas (*c-raf*, cinase proteica C), fatores de transcrição das células hematopoiéticas (*c-myc*) e outras proteínas comprovadamente envolvidas na tumorigênese ou na supressão tumoral (*h-ras*, p53). Os resultados das primeiras pesquisas com estes compostos sugerem que sua tolerância geralmente seja boa e sua eficácia clínica é promissora.

Ribozimas *trans-clivantes*. Várias pesquisas demonstraram a possibilidade de clivar uma sequência de RNA específica *in vitro*, usando várias ribozimas desenvolvidas por engenharia genética (James e Gibson, 1998; Kijima *et al.*, 1995). A maior parte dos estudos realizados usou ribozimas tipo cabeça de martelo ou grampo deslizante, que são significativamente menores do que as ribozimas derivadas dos íntrons do grupo I. Essas moléculas podem ser criadas para se ligarem às sequências específicas do RNA e produzir uma reação de clivagem, que pode inativar o transcrito almejado (Fig. 5.4). Essa estratégia de inativação genética tem sido aplicada no tratamento experimental de várias infecções, incluindo pelo HIV-1 e pelo vírus da hepatite B (Menke e Hobom, 1997; Wands *et al.*, 1997), e doenças malignas causadas pela expressão dos oncogenes dominantes (Irie *et al.*, 1997). As ribozimas *trans-clivantes* têm duas vantagens teóricas, em comparação com as outras técnicas de inibição baseadas no RNA: (1) a clivagem do transcrito resulta na inativação direta e irreversível do RNA-alvo e (2) como uma única ribozima pode catalisar várias reações de clivagem e, dessa forma, destruir muitos transcritos, podem ser necessárias quantidades relativamente pequenas da ribozima para inibir determinado gene-alvo de forma eficaz.

Inibição do HIV pelas ribozimas. As ribozimas podem clivar os RNA virais em alguns estágios do ciclo de vida do vírus. Os alvos potenciais são os RNA genômicos iniciais, os RNA virais iniciais e tardios e os RNA genômicos completos, que estão sendo encapsulados. Embora a clivagem dos RNA iniciais possa evitar a incorporação do vírus e, dessa forma, seria altamente eficaz para proteger as células, o fato de que os RNA genômicos do HIV estão encapsulados dentro de um núcleo viral pode dificultar o acesso das ribozimas a esses transcritos. Portanto, a clivagem dos transcritos virais iniciais pode ser uma abordagem mais atraente, visando conferir resistência ao HIV. As ribozimas tipo cabeça de martelo e grampo deslizante são particularmente adequadas para esse propósito, tendo em vista seu tamanho pequeno, sua estrutura secundária simples e a facilidade com que podem ser manipuladas para clivagem dos substratos específicos do RNA do HIV.

Vários estudos sugeriram que as ribozimas podem inibir a replicação do HIV em experiências com culturas de células, quando estas células são expostas a um inóculo muito pequeno desse vírus. Na primeira aplicação dessa abordagem para inibir a replicação do HIV, os pesquisadores desenvolveram uma ribozima do peixe tipo cabeça de martelo anti-gag, que clivou especificamente *in vitro* os RNA que codificam o gag e inibiu a replicação do HIV numa linhagem de células T humanas (Sarver *et al.*, 1990). Mais tarde, essas ribozimas *trans-clivantes* foram desenvolvidas para várias sequências altamente conservadas em todo o genoma do HIV e os pesquisadores demonstraram que elas eram capazes de inibir a replicação viral em graus variáveis, em alguns estudos com culturas de tecidos. Além disso, outros estudos demonstraram que as ribozimas *trans-clivantes* inibem a replicação de várias cepas virais, assim como dos vírus isolados na prática clínica e mantidos em culturas de células T primárias (Poeschla e Wong-Staal, 1994). As comparações entre as formas cataliticamente ativa e inativa dessas ribozimas anti-HIV demonstraram que a inibição máxima da replicação viral geralmente estava associada à atividade catalítica e não era devida simplesmente à propriedade *antisense* dessas ribozimas.

Para avaliar a atividade das ribozimas em condições mais importantes do ponto de vista clínico, alguns pesquisadores usaram linfócitos humanos do sangue periférico para fazer a transdução estável com uma ribozima grampo deslizante voltada para a região U5 do genoma do HIV. Os autores demonstraram que essas células resistiam à exposição aos dois clones moleculares do HIV e às cepas clínicas isoladas (Leavitt *et al.*, 1994). Mais recentemente, células semelhantes aos macrófagos, que se diferenciaram a partir das células-tronco/progenitoras hematopoéticas do sangue do cordão fetal e foram transduzidas em forma estável com uma ribozima grampo deslizante voltada para a sequência 5' principal, resistiram à infecção por um vírus com tropismo para macrófagos (Yu *et al.*, 1995). A transdução das células-tronco hematopoéticas pluripotenciais com genes de resistência ao HIV pode representar uma forma de gerar continuamente células resistentes à infecção por esse vírus. Essas células-tronco diferenciam-se em monócitos e macrófagos, que são os alvos principais da infecção pelo HIV. Experiências clínicas visando avaliar a segurança e a eficácia dessa estratégia nos pacientes HIV-positivos já foram iniciadas (Wong-Staal *et al.*, 1998).

Clivagem dos oncogenes dominantes pelas ribozimas. A transformação neoplásica costuma estar associada à expressão de oncogenes mutantes. Como as ribozimas podem ser criadas para inibir a expressão de produtos genéticos específicos, alguns estudos investigaram seu potencial antineoplásico. Por exemplo, as ribozimas cabeça de martelo foram descritas como capazes de suprimir as propriedades tumorigênicas de várias células neoplásicas, que são portadores dos genes *ras* humanos ativados (Scharovsky *et al.*, 2000) e o transcrito de fusão *bcr/abl*, que se desenvolve na leucemia mieloide crônica (James e Gibson, 1998). Experiências *in vitro* demonstraram que o transcrito *bcr/abl* do nucleotídeo 8500 pode ser clivado eficazmente por uma ribozima cabeça de martelo dirigida para o ponto de fusão (James *et al.*, 1996). Nas linhagens celulares da crise blástica da LMC, alguns estudos demonstraram que a expressão das ribozimas voltadas para o mRNA do *bcr/abl* reduz a produção dos transcritos p210^{bcr/abl} e diminui a proliferação celular (Shore *et al.*, 1993). Resultados semelhantes foram descritos com uma ribozima anti-*bcr/abl* baseada na estrutura da RNase P (Cobaleda e Sanchez-Garcia, 2000).

Inativação genética insercional pelos íntrons do grupo II. Um estudo recente sugeriu que os íntrons do grupo II também sejam úteis na inativação genética dirigida (Guo *et al.*, 2000). Dois alvos importantes para a infecção pelo HIV-1 — o gene CCR5 do receptor da quimiocina humana e as regiões do DNA pró-viral do HIV — foram atingidos por um íntron modificado do grupo II. As sequências codificadoras desses dois genes poderiam ser que-

bradas nas células humanas pela inserção da sequência do íntron num ponto definido. Embora ainda esteja em fase preliminar, essa linha de investigação oferece uma nova abordagem para a inativação genética.

Síntese ectópica de proteínas terapêuticas

As deficiências de vários fatores do crescimento e hormônios peptídicos são potencialmente suscetíveis ao tratamento baseado no paradigma da expressão genética ectópica. Tal abordagem envolve a liberação de um gene para desencadear a expressão de uma proteína circulante por um tecido que, normalmente, não sintetiza esse produto. Nos animais de laboratório e nas experiências clínicas iniciais, essa estratégia foi usada com sucesso para induzir a expressão dos fatores da coagulação (fatores VIII, IX), fatores do crescimento (IGF-1, eritropoietina) e hormônios peptídicos (hormônio do crescimento, hormônio liberador do hormônio do crescimento). Em alguns casos, é desejável induzir a secreção contínua de um agente terapêutico (p. ex., fator IX), enquanto em outros a expressão do gene deve estar sob regulação rigorosa (p. ex., eritropoietina).

O músculo esquelético tornou-se o tecido usado com mais frequência para a produção ectópica das proteínas terapêuticas (MacColl *et al.*, 1999). O músculo esquelético constitui uma massa celular volumosa e estável, que pode ser acessada facilmente por injeção intramuscular. Em vários estudos pré-clínicos, os pesquisadores demonstraram que as técnicas virais e não-virais de transferência genética conseguiram produzir a transdução eficaz do músculo esquelético, com poucos efeitos adversos.

Existem várias vantagens potenciais com essa estratégia de liberação das proteínas terapêuticas usando a expressão ectópica dos genes. Em geral, essa abordagem é menos dispendiosa e mais conveniente que as proteínas recombinantes ou os concentrados derivados do plasma. Também há uma redução significativa do risco de transmissão de doenças pelo sangue (p. ex., hepatite e infecção pelo HIV) associado ao tratamento da hemofilia. O uso bem-sucedido desse paradigma foi demonstrado no tratamento experimental da hemofilia, na liberação do hormônio do crescimento para tratar nanismo congênito e na produção ectópica da eritropoietina para tratar anemia crônica, conforme será descrito adiante.

Fator IX. As hemofilias A e B são devidas à deficiência congênita dos fatores da coagulação VIII e IX, respectivamente. Estudos pré-clínicos usando camundongos e cães hemofílicos demonstraram a eficácia de um vetor de VAA, que codifica o fator IX para promover a expressão contínua desse fator da coagulação nos músculos esqueléticos, em níveis suficientes para melhorar o fenótipo clínico (Herzog *et al.*, 1999). Alguns pesquisadores publicaram a primeira experiência clínica usando um vetor de VAA para expressar o fator IX humano, estimulada por um promotor inicial-intermediário do CMV, nos pacientes com hemofilia B grave (Kay *et al.*, 2000). Este estudo demonstrou alterações modestas no fator IX circulante e redução da necessidade de usar infusões proteicas desse fator num grupo pequeno de pacientes tratados. Usando promotores alternativos, incluindo sequências promotoras/estimuladores específicas para músculos, é possível melhorar o nível de expressão que pode ser conseguido (Hagstrom *et al.*, 2000).

Eritropoietina. A deficiência de eritropoietina (EPO) é mais comum na insuficiência renal crônica. A injeção frequente da EPO recombinante é necessária para manter os níveis adequados do hematócrito nos pacientes em diálise crônica. A desvantagem principal desse tratamento é o custo. Estudos pré-clínicos demonstraram a utilidade da indução da produção ectópica da eritropoietina no músculo esquelético (Tripathy *et al.*, 1996) ou na pele (Klinman *et al.*, 1999), o que foi conseguido pela injeção intramuscular ou intradérmica de DNA plasmídico ou vetor viral, que codifica a EPO sob controle de um promotor constitucionalmente ativo (p. ex., promotor imediato-inicial do CMV). Experiências com animais demonstraram a possibilidade de manter os níveis plasmáticos de EPO e hematócritos elevados por vários meses depois do tratamento.

Em condições fisiológicas, a secreção de EPO pelos rins é rigidamente controlada e, portanto, é desejável ter um sistema de expressão induzível para as aplicações terapêuticas. Tal sistema foi desenvolvido usando um fator de transcrição artificial regulado pelo sirolimo (rapamicina) (Fig. 5.6) (Ye *et al.*, 1999). O imunossupressor sirolimo é um fármaco administrado por via oral (ver Cap. 53), capaz de interagir com 2 proteínas — proteína 12 de ligação do FK506 (FKBP12) e proteína associada à rapamicina FKBP12 (FRAP). O sistema de expressão induzível para a expressão regulada da EPO consiste em três componentes moleculares: (1) domínio de ativação transcrricional proveniente da subunidade p65 da proteína nuclear kapa B (NF κ B), fundido ao domínio de ligação FKBP12-rapamicina (FRB) da FRAP; (2) um domínio de ligação única do DNA, fundido com o FKBP12; e (3) um transgene sob controle direto do fator de transcrição artificial. O sirolimo reconstitui um fator de transcrição funcional pela ligação das unidades FRB e FKBP12 e aproximando os domínios separados de ativação e ligação do DNA. O fator de transcrição reconstituído pelo sirolimo estimula a expressão do transgene numa relação dose-dependente. A expressão da EPO pelo músculo esquelético ocorre apenas em presença do sirolimo, que pode ser administrado por via oral. Esse sistema tem sido usado para induzir a expressão da EPO no músculo esquelético dos camundongos e macacos *rhesus* imunocompetentes, depois das injeções intramusculares de dois vetores de VAA que codificam componentes separados desse sistema.

Outros fatores de crescimento e hormônios. A expressão regulada e duradoura do hormônio do crescimento humano foi conseguida em camundongos depois da injeção intramuscular dos vetores de VAA que codificam esse gene (Rivera *et al.*, 1999). Tais estudos usaram o sistema induzível pelo sirolimo, descrito anteriormente com referência à EPO. Nessas experiências, o sirolimo induziu elevações significativas dos níveis séricos do hormônio do crescimento humano numa relação dose-dependente, com um intervalo entre a administração do fármaco e o primeiro nível detectável do hormônio de crescimento sérico de cerca de 3 horas. Nesse estudo, os níveis sanguíneos deste hormônio atingiram níveis máximos em torno de um dia depois da administração do sirolimo. O hormônio

de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) também pode ser expresso ectopicamente no músculo suíno depois da injeção direta do DNA plasmídico que codifica esse peptídeo sob controle transcrricional de um promotor da α -actina do músculo esquelético (Draghia-Akli *et al.*, 1997; Draghia-Akli *et al.*, 1999).

O fator I de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) também foi expresso ectopicamente no músculo esquelético. Esse fator é fundamental ao crescimento do músculo esquelético e de outros tecidos. A injeção intramuscular de um VAA que codifica o IGF-1 em camundongos resultou em aumentos duradouros da massa e da força muscular por até 27 meses (Barton-Davis *et al.*, 1998), efeitos que impediram as alterações da função muscular associadas ao envelhecimento, sugerindo que essa estratégia poderia ser benéfica para as doenças nas quais o músculo esquelético é lesado porque o envelhecimento é acelerado.

Terapia genética do câncer

O consenso geral aceita que o câncer desenvolve-se devido ao acúmulo de várias anomalias genéticas moleculares, que culminam num fenótipo celular caracterizado pelo crescimento descontrolado. Com base nesse conhecimento, têm sido desenvolvidas várias estratégias de terapia genética como abordagens terapêuticas novas para o câncer (Gomez-Navarro *et al.*, 1999). Na verdade, mais de metade de todas as experiências aprovadas de terapia genética relaciona-se com o tratamento do câncer. Para alguns distúrbios neoplásicos, a terapia genética pode ser uma alternativa terapêutica eficaz aos tratamentos convencionais, enquanto em outros casos pode funcionar como tratamento coadjuvante.

O câncer é um processo patológico extremamente complexo e os pesquisadores conceberam várias estratégias de terapia genética (ver Cap. 52). O conhecimento atual acerca do papel dos proto-oncogenes e dos genes supressores tumorais na patogênese das neoplasias malignas tem estimulado o desenvolvimento de técnicas de terapia genética voltadas para a ablação ou recuperação desses genes, respectivamente. Em outras estratégias, as células do câncer são equipadas com a capacidade de converter um pró-fármaco administrado por via sistêmica em um metabólito tóxico (suicídio celular dirigido), ou funcionam como alvos para a destruição por vetores virais em replicação (oncólise mediada por vírus). Já a transferência dos genes de resistência aos fármacos para as células normais pode conferir quimioproteção durante o tratamento com doses altas dos agentes antineoplásicos. Por fim, a modulação do sistema imune pode ativar os mecanismos de defesa antineoplásica. Todas essas estratégias têm vantagens e desvantagens, assim como obstáculos específicos para sua utilização bem-sucedida.

O desenvolvimento bem-sucedido das estratégias eficazes de terapia genética para o câncer enfrenta vários desafios. Para erradicar uma neoplasia maligna, qualquer estratégia terapêutica precisa atingir todas as células neoplásicas. Como a maioria dos cânceres acarreta morbidade e mortalidade por disseminação metastática, os métodos de liberação dos genes devem ser capazes de atingir localizações anatómicas distantes.

A especificidade das células-alvo é outro obstáculo importante para o tratamento genético do câncer. Um vetor ideal deveria usar como alvo apenas as células malignas, deixando intactas as células normais. Estão sendo desenvolvidas várias abordagens para utilizar marcadores moleculares específicos das células tumorais, ou usar estratégias de direcionamento transcrricional mediante o uso de promotores genéticos específicos para o tumor (Curiel, 1999; Nettelbeck *et al.*, 2000). Por fim, a complexidade genética do câncer significa que podem ser necessárias várias abordagens para conseguir sucesso definitivo.

Inativação dos oncogenes. Existem várias proteínas oncogênicas conhecidas e associadas às diversas neoplasias malignas (Park, 1998). Estão sendo desenvolvidas várias estratégias para bloquear a expressão dessas proteínas oncogênicas nas células malignas, interferindo na transcrição ou tradução. A abordagem usada com mais frequência nas experiências clínicas realizadas até hoje é a utilização das estratégias *antisense* (ver seções anteriores) (Gewirtz *et al.*, 1998). A liberação insatisfatória das moléculas *antisense* para as células malignas e a eficácia variável das moléculas específicas para determinado gene são obstáculos significativos ao sucesso dessa abordagem.

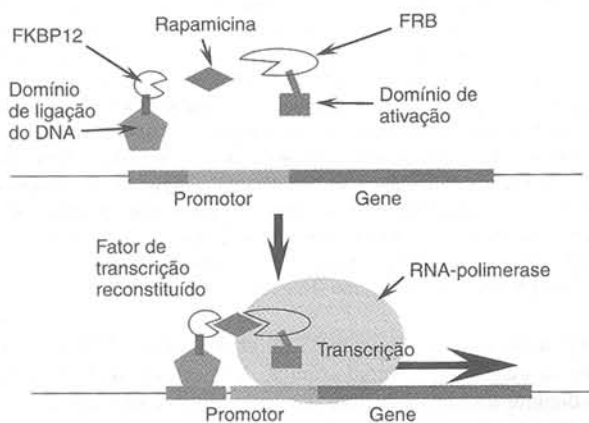


Fig. 5.6 Sistema de expressão genética regulado pelo sirolimo (rapamicina).

- Diagrama esquemático de um sistema de expressão usado para controlar a expressão ectópica das proteínas terapêuticas. Os componentes moleculares ilustrados na parte superior da figura são (1) um vetor de expressão que codifica o gene de interesse sob controle transcrricional de um promotor, (2) FKBP12 (ver o texto) fundida com um domínio de ligação do DNA do fator de transcrição, (3) domínio FRB da FRAP (ver o texto) fundida com um domínio de ativação do fator de transcrição e (4) sirolimo (rapamicina). O sirolimo promove a montagem de um fator de transcrição funcional, que ativa a polimerase do RNA para transcrever o mRNA do gene.

dagem. A transcrição dos oncogenes também pode ser inibida usando o gene adenoviral E1A, que interfere na transcrição do *erbB-2*; tal estratégia é útil no tratamento dos cânceres com expressão excessiva dessa proteína oncogênica, por exemplo, carcinomas de mama e ovário (Gomez-Navarro *et al.*, 1999).

Estimulação dos genes supressores tumorais. Existem mais de 24 genes supressores tumorais conhecidos e as mutações desses genes têm sido associadas a vários distúrbios neoplásicos (Fearon, 1998). Esse conhecimento estimulou o desenvolvimento de técnicas para substituir ou reparar os genes supressores tumorais alterados nas células neoplásicas. Várias experiências clínicas estão sendo realizadas para conseguir a liberação do p53, usando vetores adenovirais para vários cânceres (Gomez-Navarro *et al.*, 1999). Da mesma forma, os vetores virais têm sido usados para introduzir o gene do retinoblastoma e o gene BRCA1 do câncer de mama nos cânceres da bexiga e dos ovários, respectivamente. Estudos pré-clínicos demonstraram o sucesso dessa abordagem, mas não em todos os cânceres. Em algumas situações, essa abordagem falha porque o gene mutante exerce um efeito dominante-negativo sobre o gene normal. Para evitar esse problema com a terapia genética usando p53, uma abordagem de reparo genético (*ver* seção anterior) poderia ser mais eficaz que a estratégia da estimulação dos genes supressores (Watanabe e Sullenger, 2000).

Suicídio celular dirigido. A conversão de um pró-fármaco em um metabólito tóxico pelas células tumorais submetidas às técnicas de engenharia genética é uma abordagem interessante para criar uma diferença artificial entre os tecidos normais e neoplásicos (Springer e Niculescu-Duvaz, 2000). Isso pode ser conseguido pela expressão de um gene que confere um fenótipo dominante selecionável negativamente, tal como a morte celular provocada pela expressão de uma enzima que metaboliza o pró-fármaco. Várias enzimas são capazes de realizar essa função e, em geral, elas destroem as células pela ativação de um pró-fármaco relativamente atóxico num composto citotóxico (Quadro 5.2). A transferência de um gene que não se encontra normalmente nos seres humanos (p. ex., cinase da timidina do VHS), em vez da expressão exagerada de um gene endógeno (p. ex., cinase da desoxicitidina) aumenta a seletividade da destruição das células malignas.

O protótipo dessa abordagem usa o gene da cinase da timidina do VHS-1 (VHS-TK), administrada em combinação com o pró-fármaco ganciclovir (Morris *et al.*, 1999). A VHS-TK fosforila o ganciclovir de forma diferente da cinase da timidina dos mamíferos. Por fim, o fármaco fosforilado é incorporado ao DNA e inibe sua síntese e sua transcrição. A eficácia e a segurança dessa abordagem estão sendo avaliadas em várias experiências clínicas envolvendo diversas neoplasias malignas. O obstáculo principal é a liberação seletiva da VHS-TK para as células neoplásicas. As células normais, principalmente os hepatócitos, também podem se tornar sensíveis ao ganciclovir, caso sejam transduzidos pela VSH-TK. Outra limitação importante dessa abordagem é a necessidade de transduzir todas as células tumorais com o complexo pró-fármaco e enzima metabolizante. Esse obstáculo é parcialmente superado pelo "efeito espectador", fenômeno no qual a geração

do fármaco tóxico pelas células tumorais transduzidas facilita a destruição das células tumorais adjacentes mediante a disseminação local do composto. No caso do sistema da VHS-TK/ganciclovir, o efeito espectador depende das junções intercelulares funcionais, provavelmente para permitir a disseminação intercelular do metabólito tóxico, que não se difunde pelas membranas celulares. As combinações de 2 ou mais enzimas que metabolizam o pró-fármaco podem aumentar a eficácia, em virtude da sinergia entre os diversos metabólitos tóxicos, que atuam por mecanismos diferentes.

A limitação principal dessa abordagem tem sido a necessidade de liberar o complexo pró-fármaco/enzima metabolizante no local numa dose suficiente para transduzir a maioria ou todas as células do tumor, sem haver disseminação sistêmica. O desenvolvimento de populações de células malignas resistentes ao fármaco também é um impedimento potencial ao uso dessa abordagem.

Quimioproteção. As técnicas de transferência genética podem ser usadas para conferir maior tolerância das células normais da medula óssea aos fármacos nos pacientes que estão sendo tratados com quimioterapia em doses altas. Os mecanismos pelos quais as células neoplásicas conseguem resistir aos efeitos citotóxicos da quimioterapia estão bem descritos para alguns agentes quimioterápicos (*ver* Cap. 52). Embora esses genes limitem a eficácia de alguns protocolos de quimioterapia, eles poderiam ser aproveitados para proteger os tecidos normais dos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos.

O gene MDR-1, que codifica a proteína transportadora de múltiplos fármacos (também conhecida como glicoproteína P), tem suscitado muito interesse nesse sentido. Essa proteína transmembrana transporta diversos agentes quimioterápicos (p. ex., doxorubicina, alcalóides da vinca, epipodofilotoxinas e paclitaxel) e outros fármacos para fora das células, protegendo-as assim contra os efeitos tóxicos dos agentes terapêuticos (Gottesman *et al.*, 1994). Alguns cânceres demonstram sensibilidade à quimioterapia dependente da dose, por meio da qual doses maiores dos agentes quimioterápicos provocam regressão maior do tumor e aumentam a sobrevivência (*ver* Cap. 52), fato ilustrado com mais clareza pelos cânceres testiculares, que têm grandes possibilidades de cura quando tratados de forma agressiva. Infelizmente, a toxicidade dos tecidos normais, principalmente da medula óssea, limita a utilização de doses maiores dos agentes quimioterápicos em muitos tipos de câncer. Para superar esse problema, o transplante de medula óssea autóloga tem sido usado para recuperar a medula dos efeitos tóxicos da quimioterapia em doses altas. Tirando partido desse efeito, alguns pesquisadores desenvolveram uma estratégia experimental de terapia genética, na qual o gene MDR-1 poderia ser usado para tornar a medula óssea resistente aos efeitos tóxicos da quimioterapia (Aran *et al.*, 1999).

Algumas experiências clínicas demonstraram a segurança e a exequibilidade da transferência do gene MDR-1 para as células-tronco da medula óssea e células progenitoras hematopoiéticas do sangue periférico dos pacientes submetidos à quimioterapia com doses maciças para tratar câncer avançado (Cowan *et al.*, 1999; Devereux *et al.*, 1998; Hanania *et al.*, 1996; Hesdorffer *et al.*, 1998; Moscow *et al.*, 1999). Todos esses estudos usaram vetores retrovirais replicação-incompetentes para transduzir as células *ex vivo* em diversas condições de cultura celular. Em geral, a eficácia da transdução observada com essa abordagem e o grau de sucesso foram pequenos. Contudo, o uso do pré-condicionamento com citocinas e a inclusão dos domínios de adesão celular da fibronectina nas culturas de células-tronco antes da transfecção viral possibilitam uma transdução significativamente mais eficaz e expressão mais duradoura das células medulares enxertadas (Abonour *et al.*, 2000).

Oncólise mediada por vírus. Alguns vírus, incluindo os adenovírus e o VHS-1, podem infectar e destruir células tumorais (Alemany *et al.*, 2000; Heise e Kim, 2000). Na maioria das aplicações em terapia genética, a capacidade de replicação dos vírus na célula hospedeira é desativada. Já a oncólise pode ser conseguida permitindo-se que o vírus se replique seletivamente dentro das células tumorais. O uso dos vírus oncolíticos junto com outras estratégias antineoplásicas baseadas na tecnologia genética tornou-se um acréscimo promissor ao tratamento multidimensional do câncer (Hermiston, 2000).

A replicação seletiva de um vírus nas células tumorais resulta em destruição celular e disseminação local da progênie viral infecciosa para as células neoplásicas adjacentes, fenômeno que possibilita a amplificação da dose viral inicial. Como a destruição celular é o objetivo final desse tratamento, não é necessário que esses vetores virais produzam expressão transgênica duradoura nas células hospedeiras usadas como alvos. Algumas aplicações experimentais dessa estratégia usaram adenovírus e VHS-1 replicação-competentes.

Quadro 5.2 Combinações de enzima/pró-fármaco para a terapia genética do câncer

GENE	PRÓ-FÁRMACO
Timidinocinase do VHS (HVS-TK)	Ganciclovir Aciclovir
Timidinocinase do VEV	Ara-M
Desoxicitidinocinase	Ara-C Fludarabina 2-Clorodesoxiadenosina Difluorodesoxicidina
Citosinodesaminase	5-Fluorocitidina
Fosforilase nucleosídica*	MeP-dR

* A fosforilase nucleosídica é codificada pelo gene *DeoD* da *E. coli*, que é a sequência codificadora usada nessa estratégia de terapia genética.

NOTA: VHS, herpesvírus simples; VEV, vírus da estomatite vesiculosa; Ara-C, citosina arabinosídeo ou citarabina; Ara-M, 6-mercaptopurina arabinosídeo; MeP-dR, 6-metilpurina-2'-desoxiribose.

Dois estratégias gerais têm sido usadas para desenvolver vetores virais pelas técnicas de engenharia genética que sejam capazes de replicar-se nas células tumorais, mas não nas células normais. Primeiramente, um gene viral necessário à replicação (p. ex., gene E1A do adenovírus) pode ser estimulado por um promotor específico do tumor. A outra abordagem envolve a deleção dos genes virais cujas funções são necessárias para a replicação nas células normais, mas que não são exigidas para a replicação nas células neoplásicas. Por exemplo, o gene E1B-55kD dos adenovírus é necessário para a replicação eficaz nas células normais que expressam uma proteína p53 ativa, mas os vírus que não possuem esse gene (Onxy-015) replicam-se dentro das células malignas que não têm a p53 funcional e provocam sua destruição (Dix *et al.*, 2000). Numa experiência clínica da fase I, que utiliza a injeção intratumoral do Onxy-015 nos pacientes com cânceres recidivantes da cabeça e do pescoço, esse vetor viral foi bem tolerado e produziu evidências de necrose tumoral no local da injeção (Ganly *et al.*, 2000). Numa estratégia semelhante, a deleção do gene que codifica a redutase dos ribonucleotídeos no genoma do VHS produz um vírus que pode replicar-se seletivamente nas células tumorais de mamíferos, que expressam quantidades excessivas dessa enzima. Embora o VHS tenha tropismo natural pelos tecidos neuronais, alguns estudos demonstraram a eficácia dos vetores oncolíticos baseados no VHS para neoplasias de outros tecidos (Yoon *et al.*, 2000).

Talvez a maior utilidade dos vírus com capacidade seletiva de replicação nas células neoplásicas seja a combinação dessa abordagem com outros tratamentos antineoplásicos baseados na tecnologia genética. Em especial, alguns pesquisadores desenvolveram vetores de adenovírus e VHS replicação-competentes que transportam uma ou duas enzimas que metabolizam pró-fármacos e são capazes de sensibilizar as células tumorais à quimioterapia. Aghi *et al.* (1999) demonstraram que um vetor de VHS replicação-competente desenvolvido por técnicas de engenharia genética, que expressa os genes CYP2B1 e VHS-TK, confere sensibilidade à ciclofosfamida e ao ganciclovir, respectivamente, nas células do glioma em cultura. Da mesma forma, Rogulski *et al.* (2000) utilizaram a terapia genética duplo-suicida liberada por um adenovírus replicação-competente nos xenoinxertos de carcinoma cervical em camundongos. Neste caso, a combinação dos dois genes suicidas incluía a VHS-TK/ganciclovir e a desaminase da citosina/5-fluocitosina. Tal abordagem aumentou de modo formidável a eficácia da radioterapia.

A oncolise mediada por vírus também pode ampliar as respostas imunes antitumorais, que podem incluir reações não apenas contra o componente viral, como também aos antígenos tumorais específicos liberados depois da oncolise (Agha-Mohammadi e Lotze, 2000). Várias observações sugerem que esses estímulos imunes adicionais talvez permitam a erradicação das metástases depois do tratamento do tumor local. As técnicas de reengenharia do vetor viral visando dirigir a expressão de várias citocinas também resultam em efeitos imunológicos.

Imunomodulação. A maioria das células neoplásicas tem pouca imunogenicidade e o próprio estado neoplásico pode estar associado a deficiências específicas no desenvolvimento das respostas imunes antitumorais eficazes. Várias citocinas podem ampliar a imunidade contra células cancerosas, observação que estimulou o desenvolvimento de abordagens genéticas para modular a reação imune na neoplasia maligna (Agha-Mohammadi e Lotze, 2000).

Expressões de citocinas ectópicas. Alguns estudos demonstraram que várias citocinas diminuem o crescimento tumoral quando expressas ectopicamente nas células tumorais ou no seu ambiente (Tepper e Mule, 1994). As células tumorais submetidas às técnicas de engenharia genética para secretar algumas citocinas são menos capazes de formar tumores quando estão implantadas em hospedeiros singênicos, embora seu crescimento *in vitro* não seja alterado; tal fato sugere que fatores do hospedeiro sejam induzidos em resposta às citocinas, que diminuem a tumorigenicidade. Alguns agentes imunomoduladores não alteram inicialmente a taxa de crescimento do tumor, mas resultam em imunidade contra o crescimento tumoral caso o animal seja exposto em seguida às células tumorais originais. É evidente que as células tumorais transformadas por engenharia genética desencadeiam várias respostas imunes no hospedeiro, dependendo do agente imunomodulador usado. Por exemplo, a secreção da interleucina 4 (IL-4) por uma célula tumoral desencadeia uma resposta inflamatória local vigorosa, sem qualquer efeito nas células tumorais distantes ou nas células tumorais administradas subsequentemente num vetor exógeno. Já o fator de estimulação das colônias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF) tem pouco efeito sobre a tumorigenicidade, mas estimula imunidade antitumoral acentuada (Dranoff *et al.*, 1993). A transdução das células tumorais com vários genes das citocinas pode aumentar a eficácia terapêutica. Alguns pesquisadores demonstraram que

várias combinações de interleucinas, interferon- γ e GM-CSF desencadeiam respostas imunes antitumorais. Como já foi ressaltado, a liberação dos genes das citocinas usando vírus replicação-competentes é mais promissora quanto aos benefícios terapêuticos adicionais.

Imunoestimulação. Alguns pesquisadores desenvolveram outras abordagens voltadas para a ampliação da resposta imune às células neoplásicas. Uma dessas abordagens é expressar moléculas altamente imunogênicas na superfície das células tumorais, por exemplo, os antígenos MHC alotípicos. Como alternativa, em vez de expressar um antígeno de "rejeição" exógeno, as células tumorais podem ser modificadas de forma que antígenos tumorais endógenos pouco imunogênicos sejam reconhecidos com mais facilidade. Já há algum tempo se sabe que outras vias "co-estimuladoras" diferentes do receptor das células T são necessárias para conseguir a ativação dessas células (ver Cap. 53). As moléculas B7-1 (CD 80) e B7-2 (CD 86) estimulam uma dessas vias. As moléculas B7, cuja expressão normalmente se restringe às células apresentadoras de antígeno e outras células efectoras imunes especializadas, arregimentam receptores específicos (CD 28 e CLTA-4) na superfície das células T, em conjunto com a ligação do antígeno ao receptor dessas células. Em seguida, há ativação das células T, proliferação celular e produção de citocinas, que podem levar à elaboração da imunidade antitumoral. A ausência de um sinal co-estimulador no momento em que o receptor da célula T é ativado não é isenta de consequências; pelo contrário, leva ao desenvolvimento de anergia tumor-específica, em vez da incapacidade simples de ativar as células T. Dessa forma, a simples presença dos antígenos nas células tumorais poderia produzir um estado de tolerância imune, em vez de um estado de reatividade imune, caso os eventos co-estimuladores não ocorressem. Na verdade, é o que se observa na maioria das condições clínicas, quando os tumores humanos crescem aparentemente sem qualquer reação dos mecanismos imunes do hospedeiro. Quando algumas células tumorais recebem moléculas co-estimuladoras, há ativação eficaz das células T, o que foi demonstrado pela expressão ectópica da B7 nas células tumorais; em seguida, essas células modificadas pelas técnicas de engenharia genética são usadas para estimular uma resposta imune à linhagem original de células tumorais.

Vacinas de DNA

A vacinação contra doenças infecciosas e não-infecciosas é possível com antígenos codificados pelo DNA (Gurunathan *et al.*, 2000; Kowalczyk e Ertl, 1999). A pele ou os músculos podem ser inoculados facilmente com um vetor plasmídico bacteriano que transporta um gene que codifica uma proteína antigênica. Depois da transcrição e da tradução do gene nas células hospedeiras, o antígeno induz uma reação imune multifatorial, que inclui respostas humorais e celulares. A capacidade de estimular as células T auxiliares e os linfócitos T citotóxicos oferece uma vantagem adicional em comparação com as vacinas proteicas convencionais, que não produzem estes efeitos. Duas outras vantagens das vacinas de DNA são os custos relativamente baixos de produção e a inexistência de riscos associados aos patógenos atenuados. Além disso, as seqüências plasmídicas desmetiladas contendo fragmentos de purina-purina-C-G-pirimidina-pirimidina estimulam a proliferação dos linfócitos e a liberação das citocinas, atuam assim como coadjuvantes potentes (Roman *et al.*, 1997; Sato *et al.*, 1996). As limitações principais das vacinas de DNA são a resposta imune humoral relativamente fraca, os riscos teóricos da mutagenese insercional e a provocação de uma resposta auto-imune.

As vacinas de DNA estão sendo investigadas em estudos pré-clínicos e clínicos para o tratamento de grande variedade de infecções (virais, bacterianas e parasitárias), assim como para algumas doenças adquiridas (p. ex., neoplasias malignas e alergias crônicas). Recentemente, alguns pesquisadores demonstraram a segurança e a exequibilidade da estratégia de vacinação com DNA para imunizar contra a infecção pelo HIV-1 (Boyer *et al.*, 2000).

DOENÇAS SUSCETÍVEIS À TERAPIA GENÉTICA

Nesta seção, descrevemos a utilização da terapia genética no tratamento de vários distúrbios hereditários que afetam o sistema imune, os órgãos hematopoiéticos, fígado, pulmão e músculo esquelético. Muitos outros sistemas do organismo e dezenas de outros distúrbios genéticos que não serão discutidos também são alvos potenciais para a terapia genética. Os poucos tópicos apresentados adiante devem ilustrar algumas das questões principais e dos obstáculos ao tratamento de outras doenças.

Distúrbios de imunodeficiência

A terapia genética para o tratamento das imunodeficiências congênitas ilustra a utilização da transferência genética *ex vivo* para as células-tronco hematopoiéticas. Hoje, três síndromes de imunodeficiência diferentes — deficiência de adenosina desaminase (ADA), imunodeficiência combinada grave ligada ao X (DICG-X1) e doença granulomatosa crônica (DGC) — são alvos das investigações pré-clínicas e clínicas de terapia genética. O sucesso tem sido limitado pela eficácia baixa da transdução das células-tronco hematopoiéticas, embora estudos recentes na DICG-X1 tenham demonstrado um aumento da eficácia da transferência genética com retrovírus, usando técnicas novas de cultura celular (Cavazzana-Calvo *et al.*, 2000).

Deficiência de adenosina desaminase. O primeiro distúrbio genético tratado clinicamente pela terapia genética foi a ADA (Parkman *et al.*, 2000). Nas crianças com essa doença, a ausência da adenosina desaminase provoca a acumulação do trifosfato de desoxiadenosina, que é tóxico para os linfócitos. Os pacientes com ADA desenvolvem infecções potencialmente fatais e recidivantes, devido à deficiência das respostas imunes celular e humoral. O tratamento convencional é o transplante de medula óssea com infusões periódicas de enzima recombinante acoplada ao polietilenoglicol (PEG-ADA). Na primeira experiência clínica, 2 pacientes receberam infusões de linfócitos T do sangue periférico que tinham sido transduzidos com um vetor retroviral contendo o gene da ADA humana (Blaese *et al.*, 1995). Um desses pacientes teve persistência duradoura dos linfócitos T transduzidos, enquanto o outro não teve uma resposta satisfatória. O paciente que respondeu apresentou melhora dos sintomas da doença e leva vida normal vários anos depois do tratamento (Anderson, 2000).

Em vista das preocupações de que a utilização dos linfócitos T maduros no tratamento da ADA poderia não recuperar o repertório completo das respostas imunes, as experiências clínicas subsequentes avaliaram o uso da terapia genética *ex vivo*, empregando células-tronco hematopoiéticas. As células-tronco hematopoiéticas pluripotenciais são capazes de diferenciar-se em todos os tipos de células sanguíneas. Infelizmente, na maioria dos estudos, o sucesso da transdução das células-tronco hematopoiéticas obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical foi pequeno no que diz respeito à eficácia da transfecção (Halene e Kohn, 2000). Além disso, os transgenes transferidos pelos vetores retrovirais têm expressão baixa nos linfócitos T em repouso (Parkman *et al.*, 2000). Os vetores lentivirais podem ser capazes de possibilitar níveis mais altos de transdução (Case *et al.*, 1999), mas existem questões importantes de biossegurança.

Imunodeficiência combinada grave ligada ao X. Na forma da IDCG mais comum, mutações do gene que codifica a cadeia γ (γ c) do receptor das citocinas, localizado no cromossomo X, acarretam uma síndrome de imunodeficiência fatal que se caracteriza por problemas na diferenciação dos linfócitos. Assim como ocorre na ADA, as técnicas de terapia genética que utilizam células-tronco hematopoiéticas são consideradas muito promissoras no tratamento da IDCG. Os resultados de um estudo recente demonstraram a utilização de um vetor retroviral para transferir o gene γ c normal para as células-tronco *ex vivo* que, em seguida, foram reinfundidas em 2 lactentes com IDCG-X1 (Cavazzana-Calvo *et al.*, 2000). Dez meses depois do tratamento, esses 2 pacientes tinham quantidades e funções normais dos linfócitos T associadas à expressão detectável da proteína γ c nos linfócitos circulantes. O sucesso desse estudo foi atribuído à melhoria das técnicas de cultura celular usadas para manter e propagar as células-tronco transduzidas. Tais progressos incluíam o cultivo das células em superfícies revestidas com fragmentos de fibronectina, em presença de uma mistura específica de citocinas (fator das células-tronco, fator de diferenciação dos mega-

cariócitos, ligando Flt3). As citocinas estimulam a divisão das células-tronco e, desta forma, favorecem a infecção pelo retrovírus. A fibronectina aumenta a eficácia da transdução promovendo a co-localização das células e dos vírus.

Doença granulomatosa crônica. É uma doença causada por anomalias genéticas em um dos 4 genes que codificam as subunidades da oxidase da cadeia respiratória, que é um complexo enzimático gerador de superóxido, encontrado dentro dos leucócitos fagocitários. Uma deficiência desse sistema resulta na incapacidade de combater infecções bacterianas e fúngicas e pode levar o paciente à morte. A correção genética de uma fração pequena dos fagócitos circulantes poderia ser suficiente para conferir benefícios clínicos. Isso se baseia na observação de que as mulheres normais portadoras do traço ligado ao X têm apenas 5% dos neutrófilos positivos para oxidase. O tratamento convencional é o transplante de medula óssea, mas existem algumas vantagens teóricas da terapia genética. Dois dos genes que causam a DGC (*gp91^{phox}* e *p47^{phox}*) são alvos das experiências de terapia genética (Kume e Dinanuer, 2000). Numa experiência da fase I envolvendo 5 pacientes adultos com deficiência do *p47^{phox}*, as infusões intravenosas das células-tronco do sangue periférico transduzidas *ex vivo* com um vetor retroviral com *p47^{phox}* normal conseguiram gerar granulócitos funcionalmente normais (Malech *et al.*, 1997). A persistência do fenótipo celular corrigido foi demonstrada por até 6 meses depois da infusão, embora a quantidade de células funcionais provavelmente não fosse suficiente para assegurar a melhora clínica. São necessários estudos adicionais para aumentar a eficácia da transferência genética para células-tronco e demonstrar efeitos mais duradouros.

Doenças hepáticas

O fígado pode ser afetado por várias doenças metabólicas, infecciosas e neoplásicas, para as quais podem ser desenvolvidas intervenções moleculares específicas. As aplicações potenciais são mais exequíveis devido à existência de vários métodos para transferir material genético para o fígado. Conjugados moleculares, vetores adenovirais, lipossomos e vetores retrovirais têm sido usados para a transferência genética dos hepatócitos (Shetty *et al.*, 2000). No caso da transferência genética *in vivo*, o fígado é acessível por algumas vias, incluindo injeção direta e administrações intravenosa e intrabiliar dos vetores. As estratégias *ex vivo* podem ser implementadas pela ressecção cirúrgica parcial do fígado, pelo isolamento dos hepatócitos e pela transdução celular *in vitro*. Em seguida, as células modificadas geneticamente podem ser reimplantadas no fígado.

O fígado pode ser usado como alvo seletivo para a transferência de material genético, aproveitando-se dos receptores de superfície específicos dos hepatócitos, que são capazes de mediar a endocitose via receptor (Smith e Wu, 1999). Os ligantes específicos que são reconhecidos pelo receptor da assialoglicoproteína podem ser acoplados ao DNA, geralmente em combinação com um polímero como a polilisina, ou lipossomos. As proteínas do envelope dos vetores retrovirais também foram modificadas geneticamente para incorporar seqüências peptídicas das proteínas específicas dos hepatócitos, por exemplo, fator de crescimento dos hepatócitos humanos (Nguyen *et al.*, 1998). Alguns vetores virais podem apresentar um tropismo natural pelo fígado. A captação hepática rápida dos vetores adenovirais administrados por via intravenosa representa cerca de 90% da dose administrada. A proteína do entalhe adenoviral (domínio terminal da proteína de fibra, Fig. 5.2) parece ser responsável por esse fenômeno (Zinn *et al.*, 1998).

Hipercolesterolemia familiar. Os pacientes com hipercolesterolemia familiar têm uma deficiência ou disfunção hereditária do receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, por essa razão, desenvolvem níveis plasmáticos extremamente altos de colesterol e arteriosclerose numa idade muito precoce (*ver* Cap. 36).

A anomalia genética manifesta-se pela capacidade reduzida de o fígado depurar as partículas de LDL do sangue e os níveis séricos dos lipídios são um marcador confiável da doença. Embora as intervenções farmacológicas tenham sucesso limitado, a correção da disfunção hepática pelo transplante ortotópico resulta em normalização dos níveis sanguíneos dos lipídios e redução da taxa de progressão da doença arterial. Tal observação clínica sugeriu que, se o fígado pudesse ser modificado geneticamente para expressar o receptor das LDL, os mesmos benefícios seriam conseguidos. Os coelhos de Watanabe com hiperlipidemia hereditária foram usados como modelo animal ideal, demonstrando que essa abordagem possibilita reduções persistentes das LDL séricas (Chowdhury *et al.*, 1991). Recentemente, vários pacientes foram tratados numa experiência clínica usando uma abordagem de liberação do DNA *ex vivo* e retrovírus para introduzir o gene do receptor das LDL nos hepatócitos isolados dos pacientes, depois da hepatectomia parcial (Grossman *et al.*, 1994). Esse estudo demonstrou a exequibilidade, a segurança e a eficácia potencial da terapia genética hepática *ex vivo*.

Hemofilia A. A deficiência hereditária do fator VIII da coagulação acarreta um risco permanente de hemorragias espontâneas, que podem ser debilitantes e levar os pacientes à morte. O tratamento convencional inclui infusões freqüentes do fator VIII derivado do plasma, que impõem o risco de infecções hematogênicas e inconvenientes significativos. A hemofilia A é bastante suscetível à terapia genética, porque os níveis sanguíneos do fator VIII são terapêuticos numa faixa ampliada e mesmo níveis modestos (5% do normal) da proteína podem atenuar a morbidade significativa associada a essa doença (Kay e High, 1999). Ao contrário da hemofilia B e da deficiência do fator IX, tem-se conseguido pouco sucesso com a aplicação do paradigma da síntese ectópica (*ver* seções anteriores). Isso é explicado pelo fato de que a região completa do gene que codifica o fator VIII tem mais de 7 kb e isso limita a escolha dos retrovírus e adenovírus (Balague *et al.*, 2000; VandenDriessche *et al.*, 1999). Contudo, também é possível aplicar as técnicas de engenharia genética para criar um vetor de VAA recombinante que transporte uma forma truncada (domínio B deletado) do fator VIII (Chao *et al.*, 2000). O domínio B do fator VIII pode ser deletado sem prejudicar a atividade pró-coagulante da proteína e o gene truncado (4,4 kb) fica exatamente dentro da capacidade de transporte dos vetores de VAA recombinantes.

Nos animais de laboratório, alguns pesquisadores conseguiram expressão hepática duradoura usando vários vetores virais para transportar o fator VIII (Kaufman, 1999). A liberação pode ser conseguida por via intravenosa, embora possa ocorrer transferência genética a outros órgãos além do fígado (inclusive baço e pulmões). Além disso, abordagens *ex vivo* também foram usadas. As células do estroma da medula óssea humana foram transduzidas com vetores retrovirais transportando fator VIII e, em seguida, transplantadas para o baço de camundongos imunodeficientes (Chuah *et al.*, 2000). Embora os níveis circulantes do fator VIII desses animais tenham aumentado significativamente depois da enxertia, o silenciamento transgênico impediu a expressão duradoura.

Uma questão importante enfrentada na terapia genética da hemofilia é a possibilidade de desenvolver anticorpos inibitórios contra o transgene. O desenvolvimento desses anticorpos também é uma seqüela comum da terapia baseada em proteínas para as hemofilias A e B. A escolha do vetor de transferência genética, da dose usada e do tecido usado como alvo são fatores que provavelmente influenciam a tendência de desenvolver anticorpos (Kaufman, 1999).

Hemoglobinopatias

A doença falciforme e as talassemias são distúrbios de genes simples, associados a morbidade e mortalidade significativas. Teo-

ricamente, essas doenças seriam suscetíveis à transferência *ex vivo* de material genético para as células-tronco hematopoéticas que, em seguida, poderiam ser usadas para reconstituir a medula óssea do paciente com células capazes de expressar um gene específico transferido. Contudo, ainda existem desafios importantes no desenvolvimento de vetores capazes de conseguir níveis de expressão terapêuticos e duradouros dos genes da globina transferidos (Emery e Stamatoyannopoulos, 1999; Persons e Nienhuis, 2000). Além disso, alguns estudos usaram estratégias de reparo genética usando ribozimas *trans-clivantes* ou oligonucleotídeos quiméricos de DNA/RNA *in vitro* (*ver* seções anteriores).

Até o momento, a abordagem *in vivo* mais bem-sucedida tem sido a utilização dos vetores retrovirais que transferem o gene da β -globina com segmentos variáveis do locus da região de controle (LRC), que é uma peça-chave para o controle da transcrição de todos os genes da β -globina. Embora tenha havido sucesso inicial na transferência das seqüências dos genes da β -globina humana para as células-tronco hematopoéticas *ex vivo* usando vetores retrovirais, a expressão duradoura depois do transplante de medula óssea em animais de laboratório não foi demonstrada. Os lentivírus recombinantes podem promover a transferência e a integração mais eficazes do gene da β -globina humana, junto com segmentos maiores do seu LRC para as células-tronco hematopoéticas (May *et al.*, 2000).

A expressão transitória e insatisfatória da β -globina pelas células-tronco hematopoéticas depois do transplante de medula foi atribuída ao silenciamento transgênico e à variação do efeito posicional (Rivella e Sadelain, 1998). O silenciamento genético é quase certamente um processo epigenético, que resulta na supressão de um gene da progênie de uma célula-tronco transduzida, fenômeno que pode ser causado pelas seqüências da RTL virais, que podem ser eliminadas ou modificadas pela reengenharia do vetor. A variação do efeito posicional é um fenômeno que se caracteriza pela expressão extremamente variável de uma célula a outra do gene das hemácias, mesmo quando as células foram derivadas de um progenitor comum com um local único de integração do transgene. Os vetores retrovirais que transportam segmentos muito grandes do LCR também são suscetíveis à lise e a outros eventos que afetam a estabilidade do transgene.

A pré-seleção das células transduzidas eficazmente reduz a incidência do silenciamento genético e da redução dependente da idade dos níveis de expressão e pode evitar parcialmente esses problemas. Essa abordagem provavelmente é bem-sucedida porque são selecionadas células-tronco hematopoéticas nas quais o gene transferido não foi silenciado desde o início. Existem duas abordagens para a pré-seleção das células-tronco transduzidas. Kalberer *et al.* (2000) descreveram a utilização eficaz da pré-seleção *ex vivo* das células-tronco transduzidas, com base na expressão de uma proteína marcadora. Um método alternativo para a pré-seleção das células hematopoéticas capazes de produzir a expressão duradoura do transgene envolve a utilização de um gene co-expresso de resistência aos fármacos, que possibilita o uso das estratégias de seleção negativa (Emery e Stamatoyannopoulos, 1999).

Doenças pulmonares

Do ponto de vista da especificidade orgânica, o pulmão oferece a oportunidade de conseguir a transferência altamente seletiva de vetores genéticos para o epitélio respiratório através das vias respiratórias brônquicas. A maioria das experiências clínicas de terapia genética para as doenças pulmonares tem usado sistemas de aerossol para conseguir a liberação tópica dos vetores de transferência de material genético (Ennist, 1999). Contudo, apesar da sua acessibilidade, o epitélio respiratório resiste vigorosamente à invasão por partículas estranhas, incluindo sistemas de liberação virais e não-virais. Existem vários obstáculos para a transdução das células do epitélio respiratório por via aerossol (Boucher, 1999). Tais obstáculos incluem um mecanismo de eliminação do muco, que pode remover os vetores das vias respiratórias; um glicocálix que pode impedir a ligação aos receptores da superfície celular; e, finalmente, uma membrana celular apical que expressa pouca quantidade de receptores para vetores virais e apresenta taxas reduzidas de endocitose.

Vários vetores de transferência genética têm sido usados no tratamento das doenças pulmonares hereditárias (Albelda *et al.*,

2000). Os vetores adenovirais são particularmente convenientes para a terapia genética das doenças pulmonares, tendo em vista seu tropismo natural pelo epitélio respiratório. Contudo, vários estudos demonstraram que os vetores adenovirais não são veículos eficazes de transferência, em virtude da sua expressão transitória e da tendência de provocar respostas imunes (Welsh, 1999). Os vetores virais adenoassociados podem oferecer as vantagens da expressão mais estável do gene transduzido e menos inflamação.

Fibrose cística. O gene responsável pela fibrose cística (*RTFC*) foi descoberto há mais de 10 anos e têm sido realizadas várias tentativas de desenvolver vetores seguros e eficazes para introduzi-lo no epitélio respiratório dos pacientes portadores dessa doença (Boucher, 1999). Os pesquisadores publicaram os resultados de várias experiências clínicas da fase I e a maioria delas envolveu a utilização de vetores adenovirais para transduzir o epitélio nasal ou pulmonar. Em geral, os vetores adenovirais são capazes de realizar a transferência genética, mas sem eficiência, conforme foi demonstrado pela porcentagem pequena de células transduzidas e pela natureza transitória da expressão genética, que geralmente dura apenas alguns dias (Grubb *et al.*, 1994; Zuckerman *et al.*, 1999). Além disso, as respostas imunes atenuam a eficácia das administrações subsequentes dos vetores (Harvey *et al.*, 1999).

Estão sendo realizadas experiências com vetores virais adenoassociados para a liberação do *RTFC*. Estudos pré-clínicos demonstraram expressão transgênica duradoura, com pouca resposta imune nos sistemas experimentais. Recentemente, os pesquisadores publicaram os resultados de uma experiência clínica da fase I, usando como alvo o epitélio do seio maxilar de 10 pacientes com fibrose cística (Drapkin *et al.*, 2000). Os resultados desse estudo são estimulantes, mas ainda são necessários muitos estudos para avaliar a segurança e eficácia desse vetor em longo prazo. Os vetores lipossômicos também estão sendo investigados na fibrose cística. Os resultados de três experiências clínicas foram publicados e existe alguma evidência de transferência genética eficaz. Contudo, assim como ocorre com a transferência genética por vetores adenovirais ao epitélio respiratório, a terapia genética mediada por lipossomos causa expressão transitória (Albelda *et al.*, 2000).

Estão sendo avaliadas várias estratégias novas para aumentar a eficácia da transferência de material genético viral para os tecidos respiratórios. Como a maioria dos receptores dos vetores virais localiza-se na membrana basolateral dessas células, as abordagens experimentais que abrem as junções estreitas do epitélio foram testadas e os pesquisadores demonstraram um aumento da eficácia da transferência do material genético aplicado na superfície da célula apical (Boucher, 1999). Contudo, não é provável que essas estratégias sejam adotadas com segurança para uso clínico. Em outra abordagem, foram criadas modificações genéticas do vetor para facilitar as interações específicas com os receptores da membrana da célula apical. Alguns estudos investigaram vetores modificados dirigidos para os receptores dos nucleotídeos purínicos das células apicais usando anticorpos monoclonais (Boucher, 1999), ou para o receptor da urocinase/ativador do plasminogênio usando pequenos ligantes proteicos; tais modificações parecem aumentar a eficácia da transferência genética *in vitro* (Drapkin *et al.*, 2000).

Deficiência de α_1 -antitripsina. A deficiência de α_1 -antitripsina predispõe os pacientes ao enfisema pulmonar e à cirrose hepática. Nos pulmões, essa deficiência torna os tecidos vulneráveis à destruição pelas proteases neutrofílicas liberadas nos locais de inflamação. Embora a α_1 -antitripsina normalmente não seja produzida pelo epitélio respiratório, as estratégias de transferência genética visando conseguir a expressão do gene nessas células provavelmente teriam um efeito protetor nos pulmões (Albelda *et al.*, 2000).

Existe à venda uma proteína α_1 -antitripsina recombinante para uso humano, que é o tratamento convencional para essa doença. Contudo, esse tratamento é extremamente dispendioso e intensivo e

está associado aos riscos de exposição. Estudos pré-clínicos realizados com animais demonstraram que a α_1 -antitripsina pode ser liberada nos pulmões pela corrente sanguínea ou pelas vias respiratórias, sob a forma de um complexo catiônico lipídico-DNA (Canonico *et al.*, 1994). Um estudo clínico demonstrou a possibilidade de esse complexo plasmídeo-lipossomo liberar o gene da α_1 -antitripsina no epitélio respiratório nasal dos pacientes com a doença. Nesse estudo, as concentrações extracelulares locais da proteína expressa chegaram a praticamente 33% dos níveis normais (Brigham *et al.*, 2000). Além disso, a expressão do transgene na mucosa nasal resultou em um efeito antiinflamatório local, que não ocorre durante o tratamento intravenoso com a proteína recombinante.

Doenças do músculo esquelético

Vários distúrbios musculares hereditários, incluindo a distrofia muscular de Duchenne e as distrofias musculares das cinturas escapular e pélvica, são alvos excelentes para o desenvolvimento das terapias genéticas. O músculo esquelético adulto apresenta várias oportunidades e obstáculos únicos para a liberação genética (Hartigan-O'Connor e Chamberlain, 2000). Esse tecido pode ser transduzido em nível local pela injeção direta de DNA plasmídico exposto ou DNA transportado por vetores virais e não-virais. Além desses métodos de transferência genética *in vivo*, alguns pesquisadores demonstraram uma estratégia *ex vivo* alternativa mediada pelos mioblastos (Floyd *et al.*, 1998).

A liberação sistêmica dos genes para os músculos é complicada pela grande massa desse tecido e por uma barreira de permeabilidade que consiste no endotélio vascular e na matriz extracelular, que impedem o acesso dos vetores de transferência genética presentes no espaço vascular à membrana dos miócitos. Várias estratégias foram desenvolvidas para superar essa barreira de permeabilidade. Uma abordagem particularmente bem-sucedida foi a utilização do mediador inflamatório histamina. Num estudo, o sistema vascular da pata dianteira dos hamsters com miocardiopatia foi perfundida sequencialmente com um vasodilatador (papaverina), histamina e um vetor de VAA transportando um gene marcador (*p. ex.*, gene que codifica a β -galactosidase) ou o gene que codifica o δ -sarcoglicano (gene deficiente nesse modelo animal) (Greulich *et al.*, 1999). A histamina tornou permeável a barreira do endotélio dos músculos da pata dianteira, permitindo a transferência eficaz e generalizada desses dois transgenes.

O músculo esquelético impõe outros obstáculos à infecção por alguns vetores virais. Os adenovírus têm baixa infectiosidade do músculo esquelético maduro, em virtude dos níveis baixos de expressão do RAC e das moléculas de integrina, que são necessários para a fixação e a interiorização do vírus (Nalbantoglu *et al.*, 1999). Este nível baixo de infectiosidade é dependente da maturação, pois a transdução é mais eficaz nas fibras musculares imaturas (Acsadi *et al.*, 1994). Já a transferência genética usando vetores de VHS não é dependente da maturação (van Deutekom *et al.*, 1998). O uso experimental dos adenovírus para transduzir músculo esquelético foi bem-sucedido, mas a expressão dos transgenes foi transitória na maioria dos casos, em virtude da reação imune induzida pela infecção viral. Alguns estudos também demonstraram que os vírus adenoassociados são capazes de produzir a transdução eficaz e estável no músculo esquelético adulto (Fisher *et al.*, 1997). Em alguns estudos com animais, os pesquisadores demonstraram que a expressão transgênica persistiu por até 2 anos.

Distrofia muscular de Duchenne. A distrofia muscular de Duchenne é uma doença muscular recessiva ligada ao X, causada pela ausência da proteína do citoesqueleto conhecida como distrofina. A sequência que codifica a distrofina é grande (14 kb), o que impede a utilização dos vetores virais com capacidade limitada de transporte, por exemplo, vetores de VAA e adenovírus de primeira geração. Os vetores adenovirais mais novos, capazes de transportar toda a sequência do gene da distrofia, foram testados em modelos experimentais de distrofia muscular (como o camundongo *mdx*) e alguns estudos demonstraram que eles foram eficazes na transdução das células musculares quando aplicados em nível local (Clemens *et al.*,

1996). Além do gene completo da distrofina, outros estudos demonstraram que vetores virais que transportam o gene relacionado para a utrofina corrigiram o fenótipo distrófico dos camundongos *mdx* (Rafael *et al.*, 1998).

Distrofias musculares das cinturas escapular e pélvica. As distrofias musculares das cinturas escapular e pélvica formam um grupo de doenças semelhantes, que incluem 4 formas geneticamente diferentes, causadas por mutações dos genes α , β , γ e δ do sarcoglicano. Os sarcoglicanos são supostas proteínas transmembrana que formam um complexo protéico com a distrofina. As anomalias genéticas dessas moléculas causam uma doença que apresenta várias semelhanças com a distrofia de Duchenne. Ao contrário da distrofina, os sarcoglicanos são codificados por seqüências genéticas pequenas (menos de 2 kb), que podem ser transportadas facilmente pelo VAA recombinante. Estudos pré-clínicos demonstraram a possibilidade de reconstituir a expressão dos sarcoglicanos em modelos de camundongos e hamsters com esses distúrbios (Greelish *et al.*, 1999), e hoje está sendo realizada uma experiência clínica da fase I visando testar a segurança e a eficácia da liberação intramuscular dos sarcoglicanos usando vetores de VAA (Stedman *et al.*, 2000).

PERSPECTIVAS

A terapia genética humana ainda é experimental, mas existem algumas indicações de que, na segunda década de sua evolução, essa estratégia seja uma alternativa segura e eficaz para as terapias convencionais existentes para muitas doenças hereditárias e alguns distúrbios adquiridos. Alguns protocolos de terapia genética do câncer já estão sendo testados em experiências clínicas da fase III, visando comparar sua eficácia e sua segurança com os tratamentos conven-

cionais. Outros fármacos oligonucleotídicos *antisense* para o tratamento das infecções virais, incluindo a do HIV e possivelmente para neoplasias malignas, serão aprovados para uso clínico em futuro próximo. As perspectivas quanto ao uso rotineiro nos próximos anos da transferência genética para conseguir a expressão ectópica dos fatores da coagulação e eritropoietina para o tratamento da hemofilia e anemia crônica, respectivamente, parecem promissoras.

O desenvolvimento de veículos de transferência genética mais seguros e eficazes é fundamental ao sucesso da maioria dos paradigmas da terapia genética e progressos nesse campo estão diretamente relacionados com os avanços no projeto, na fabricação e na eficácia dos vetores. Esses progressos provavelmente abrirão caminho para outras medidas mais heróicas, tais como a terapia genética *in utero*. Por fim, para que esses progressos se concretizem, é fundamental que se garanta a segurança dos pacientes que participam das fases de investigação do desenvolvimento da terapia genética e que as questões éticas da população sejam cuidadosamente avaliadas e respeitadas.

A demanda da terapia genética para tratar as doenças hereditárias certamente crescerá com as descobertas contínuas de novos distúrbios genéticos e suas anormalidades moleculares. A terapia genética também poderia tornar-se uma modalidade importante para o tratamento de doenças mais comuns, à medida que ampliemos nossa compreensão sobre o papel das variações alélicas na expressão da suscetibilidade às doenças. A necessidade de tecnologias de transferência genética aperfeiçoadas e de novos paradigmas terapêuticos apenas aumentará, à medida que os médicos entrem na era da medicina genética.

BIBLIOGRAFIA

- Abonour, R., Williams, D.A., Einhorn, L., Hall, K.M., Chen, J., Coffman, J., Traycoff, C.M., Bank, A., Kato, I., Ward, M., Williams, S.D., Hromas, R., Robertson, M.J., Smith, F.O., Woo, D., Mills, B., Srour, E.F., and Cornetta, K. Efficient retrovirus-mediated transfer of the multidrug resistance 1 gene into autologous human long-term repopulating hematopoietic stem cells. *Nat. Med.*, **2000**, 6:652-658.
- Acsadi, G., Jani, A., Massie, B., Simoneau, M., Holland, P., Blaschuk, K., and Karpati, G. A differential efficiency of adenovirus-mediated *in vivo* gene transfer into skeletal muscle cells of different maturity. *Hum. Mol. Genet.*, **1994**, 3:579-584.
- Aghi, M., Chou, T.C., Suling, K., Breakefield, X.O., and Chiocca, E.A. Multimodal cancer treatment mediated by a replicating oncolytic virus that delivers the oxazaphosphorine/rat cytochrome P450 2B1 and ganciclovir/herpes simplex virus thymidine kinase gene therapies. *Cancer Res.*, **1999**, 59:3861-3865.
- Akkrāju, G.R., Huard, J., Hoffman, E.P., Goins, W.F., Pruchnic, R., Watkins, S.C., Cohen, J.B., and Glorioso, J.C. Herpes simplex virus vector-mediated dystrophin gene transfer and expression in MDX mouse skeletal muscle. *J. Gene Med.*, **1999**, 1:280-289.
- Alexeev, V., Igoucheva, O., Domashenko, A., Cotsarelis, G., and Yoon, K. Localized *in vivo* genotypic and phenotypic correction of the albino mutation in skin by RNA-DNA oligonucleotide. *Nat. Biotechnol.*, **2000**, 18:43-47.
- Alexeev, V., and Yoon, K. Stable and inheritable changes in genotype and phenotype of albino melanocytes induced by an RNA-DNA oligonucleotide. *Nat. Biotechnol.*, **1998**, 16:1343-1346.
- Anderson, D.B., Laquerre, S., Goins, W.F., Cohen, J.B., and Glorioso, J.C. Pseudotyping of glycoprotein D-deficient herpes simplex virus type 1 with vesicular stomatitis virus glycoprotein G enables mutant virus attachment and entry. *J. Virol.*, **2000**, 74:2481-2487.
- Balague, C., Zhou, J., Dai, Y., Alemany, R., Josephs, S.F., Andreason, G., Hariharan, M., Sethi, E., Prokopenko, E., Jan, H.Y., Lou, Y.C., Hubert-Leslie, D., Ruiz, L., and Zhang, W.W. Sustained high-level expression of full-length human factor VIII and restoration of clotting activity in hemophilic mice using a minimal adenovirus vector. *Blood*, **2000**, 95:820-828.
- Bartlett, J.S., Wilcher, R., and Samulski, R.J. Infectious entry pathway of adeno-associated virus and adeno-associated virus vectors. *J. Virol.*, **2000a**, 74:2777-2785.
- Bartlett, R.J., Stockinger, S., Denis, M.M., Bartlett, W.T., Invernardi, L., Le, T.T., Man, N.T., Morris, G.E., Bogan, D.J., Metcalf-Bogan, J., and Kornegay, J.N. *In vivo* targeted repair of a point mutation in the canine dystrophin gene by a chimeric RNA/DNA oligonucleotide. *Nat. Biotechnol.*, **2000b**, 18:615-622.
- Barton-Davis, E.R., Shotorbani, D.L., Musaro, A., Rosenthal, N., and Sweeney, H.L. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998**, 95:15603-15607.
- Batra, R.K., Wang-Johanning, F., Wagner, E., Garver, R.I. Jr., and Curiel, D.T. Receptor-mediated gene delivery employing lectin-binding specificity. *Gene Ther.*, **1994**, 1:255-260.
- Boyer, J.D., Cohen, A.D., Vogt, S., Schumann, K., Nath, B., Ahn, L., Lacy, K., Bagarazzi, M.L., Higgins, T.J., Baine, Y., Ciccarelli, R.B., Ginsberg, R.S., MacGregor, R.R., and Weiner, D.B. Vaccination of seronegative volunteers with a human immunodeficiency virus type 1 env/rev DNA vaccine induces antigen-specific proliferation and lymphocyte production of beta-chemokines. *J. Infect. Dis.*, **2000**, 181:476-483.
- Brigham, K.L., Lane, K.B., Meyrick, B., Stecenko, A.A., Strack, S., Cannon, D.R., Caudill, M., and Canonico, A.E. Transfection of nasal mucosa with a normal alpha 1-antitrypsin gene in alpha 1-antitrypsin-deficient subjects: comparison with protein therapy. *Hum. Gene Ther.*, **2000**, 11:1023-1032.
- Buchsacher, G.L. Jr., and Wong-Staal, F. Development of lentiviral vectors for gene therapy for human diseases. *Blood*, **2000**, 95:2499-2504.
- Canonico, A.E., Conary, J.T., Meyrick, B.O., and Brigham, K.L. Aerosol and intravenous transfection of human alpha 1-antitrypsin gene to lungs of rabbits. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **1994**, 10:24-29.
- Case, S.S., Price, M.A., Jordan, C.T., Yu, X.J., Wang, L., Bauer, G., Haas, D.L., Xu, D., Stripecke, R., Naldini, L., Kohn, D.B., and Crooks, G.M. Stable transduction of quiescent CD34(+)CD38(-) human hematopoietic cells by HIV-1-based lentiviral vectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, 96:2988-2993.

- Cavazzana-Calvo, M., Haccin-Bey, S., de Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz, F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J.L., Bousso, P., Deist, F.L., and Fischer, A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, **2000**, 288:669-672.
- Chao, H., Mao, L., Bruce, A.T., and Walsh, C.E. Sustained expression of human factor VIII in mice using a parvovirus-based vector. *Blood*, **2000**, 95:1594-1599.
- Chen, S.T., Iida, A., Guo, L., Friedmann, T., and Yee, J.K. Generation of packaging cell lines for pseudotyped retroviral vectors of the G protein of vesicular stomatitis virus by using a modified tetracycline inducible system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, 93:10057-10062.
- Chowdhury, J.R., Grossman, M., Gupta, S., Chowdhury, N.R., Baker, J.R. Jr., and Wilson, J.M. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits. *Science*, **1991**, 254:1802-1805.
- Chuah, M.K., Van Damme, A., Zwinnen, H., Goovaerts, I., Vanslembrouck, V., Collen, D., and VandenDriessche, T. Long-term persistence of human bone marrow stromal cells transduced with factor VIII-retroviral vectors and transient production of therapeutic levels of human factor VIII in nonmyeloablative immunodeficient mice. *Hum. Gene Ther.*, **2000**, 11:729-738.
- Clemens, P.R., Kochanek, S., Sunada, Y., Chan, S., Chen, H.H., Campbell, K.P., and Caskey, C.T. In vivo muscle gene transfer of full-length dystrophin with an adenoviral vector that lacks all viral genes. *Gene Ther.*, **1996**, 3:965-972.
- Cobaleda, C., and Sanchez-Garcia, I. In vivo inhibition by a site-specific catalytic RNA subunit of RNase P designed against the BCR-ABL oncogenic products: a novel approach for cancer treatment. *Blood*, **2000**, 95:731-737.
- Cole-Strauss, A., Gamper, H., Holloman, W.K., Munoz, M., Cheng, N., and Kmiec, E.B. Targeted gene repair directed by the chimeric RNA/DNA oligonucleotide in a mammalian cell-free extract. *Nucleic Acids Res.*, **1999**, 27:1323-1330.
- Cole-Strauss, A., Yoon, K., Xiang, Y., Byrne, B.C., Rice, M.C., Gryn, J., Holloman, W.K., and Kmiec, E.B. Correction of the mutation responsible for sickle cell anemia by an RNA-DNA oligonucleotide. *Science*, **1996**, 273:1386-1389.
- Cowan, K.H., Moscow, J.A., Huang, H., Zujewski, J.A., O'Shaughnessy, J., Sorrentino, B., Hines, K., Carter, C., Schneider, E., Cusack, G., Noone, M., Dunbar, C., Steinberg, S., Wilson, W., Goldspiel, B., Read, E.J., Leitman, S.F., McDonagh, K., Chow, C., Abati, A., Chiang, Y., Chang, Y.N., Gottesman, M.M., Pastan, I., and Nienhuis, A. Paclitaxel chemotherapy after autologous stem-cell transplantation and engraftment of hematopoietic cells transduced with a retrovirus containing the multidrug resistance complementary DNA (MDR1) in metastatic breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, **1999**, 5:1619-1628.
- de Smet, M.D., Meenen, C.J., and van den Horn, G.J. Fomivirsen—a phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, **1999**, 7:189-198.
- Devereux, S., Corney, C., Macdonald, C., Watts, M., Sullivan, A., Goldstone, A.H., Ward, M., Bank, A., and Linch, D.C. Feasibility of multidrug resistance (MDR-1) gene transfer in patients undergoing high-dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma. *Gene Ther.*, **1998**, 5:403-408.
- Dix, B.R., O'Carroll, S.J., Myers, C.J., Edwards, S.J., and Braithwaite, A.W. Efficient induction of cell death by adenoviruses requires binding of E1B55k and p53. *Cancer Res.*, **2000**, 60:2666-2672.
- Dmitriev, I., Kashentseva, E., Rogers, B.E., Krasnykh, V., and Curiel, D.T. Ecto-domain of coxsackievirus and adenovirus receptor genetically fused to epidermal growth factor mediates adenovirus targeting to epidermal growth factor receptor-positive cells. *J. Virol.*, **2000**, 74:6875-6884.
- Douglas, J.T., Miller, C.R., Kim, M., Dmitriev, I., Mikheeva, G., Krasnykh, V., and Curiel, D.T. A system for the propagation of adenoviral vectors with genetically modified receptor specificities. *Nat. Biotechnol.*, **1999**, 17:470-475.
- Draghia-Akli, R., Fiorotto, M.L., Hill, L.A., Malone, P.B., Deaver, D.R., and Schwartz, R.J. Myogenic expression of an injectable protease-resistant growth hormone-releasing hormone augments long-term growth in pigs. *Nat. Biotechnol.*, **1999**, 17:1179-1183.
- Draghia-Akli, R., Li, X., and Schwartz, R.J. Enhanced growth by ectopic expression of growth hormone releasing hormone using an injectable myogenic vector. *Nat. Biotechnol.*, **1997**, 15:1285-1289.
- Dranoff, G., Jaffee, E., Lazenby, A., Golumbek, P., Levitsky, H., Brose, K., Jackson, V., Hamada, H., Pardoll, D., and Mulligan, R.C. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, 90:3539-3543.
- Drapkin, P.T., O'Riordan, C.R., Yi, S.M., Chiorini, J.A., Cardella, J., Zabner, J., and Welsh, M.J. Targeting the urokinase plasminogen activator receptor enhances gene transfer to human airway epithelia. *J. Clin. Invest.*, **2000**, 105:589-596.
- Duan, D., Sharma, P., Yang, J., Yue, Y., Dudus, L., Zhang, Y., Fisher, K.J., and Engelhardt, J.F. Circular intermediates of recombinant adeno-associated virus have defined structural characteristics responsible for long-term episomal persistence in muscle tissue. *J. Virol.*, **1998**, 72:8568-8577.
- Duan, D., Yue, Y., Yan, Z., and Engelhardt, J.F. A new dual-vector approach to enhance recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression through intermolecular cis activation. *Nat. Med.*, **2000**, 6:595-598.
- Fink, D.J., and Glorioso, J.C. Engineering herpes simplex virus vectors for gene transfer to neurons. *Nat. Med.*, **1997**, 3:357-359.
- Fisher, K.J., Jooss, K., Alston, J., Yang, Y., Haecker, S.E., High, K., Pathak, R., Raper, S.E., and Wilson, J.M. Recombinant adeno-associated virus for muscle directed gene therapy. *Nat. Med.*, **1997**, 3:306-312.
- Floyd, S.S. Jr., Clemens, P.R., Ontell, M.R., Kochanek, S., Day, C.S., Yang, J., Hauschka, S.D., Balkir, L., Morgan, J., Moreland, M.S., Feero, G.W., Epperly, M., and Huard, J. Ex vivo gene transfer using adenovirus-mediated full-length dystrophin delivery to dystrophic muscles. *Gene Ther.*, **1998**, 5:19-30.
- Fraefel, C., Song, S., Lim, F., Lang, P., Yu, L., Wang, Y., Wild, P., and Geller, A.I. Helper virus-free transfer of herpes simplex virus type 1 plasmid vectors into neural cells. *J. Virol.*, **1996**, 70:7190-7197.
- Gallardo, H.F., Tan, C., Ory, D., and Sadelain, M. Recombinant retroviruses pseudotyped with the vesicular stomatitis virus G glycoprotein mediate both stable gene transfer and pseudotransduction in human peripheral blood lymphocytes. *Blood*, **1997**, 90:952-957.
- Gamper, H.B. Jr., Cole-Strauss, A., Metz, R., Parekh, H., Kumar, R., and Kmiec, E.B. A plausible mechanism for gene correction by chimeric oligonucleotides. *Biochemistry*, **2000**, 39:5808-5816.
- Ganly, I., Kirm, D., Eckhardt, S.G., Rodriguez, G.I., Soutar, D.S., Otto, R., Robertson, A.G., Park, O., Gulley, M.L., Heise, C., Von Hoff, D.D., and Kaye, S.B. A phase I study of Onyx-015, an E1B attenuated adenovirus, administered intratumorally to patients with recurrent head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.*, **2000**, 6:798-806.
- Goins, W.F., Lee, K.A., Cavalcoti, J.D., O'Malley, M.E., DeKosky, S.T., Fink, D.J., and Glorioso, J.C. Herpes simplex virus type 1 vector-mediated expression of nerve growth factor protects dorsal root ganglion neurons from peroxide toxicity. *J. Virol.*, **1999**, 73:519-532.
- Gottesman, M.M., Germann, U.A., Aksentjevich, I., Sugimoto, Y., Cardarelli, C.O., and Pastan, I. Gene transfer of drug resistance genes. Implications for cancer therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1994**, 716:126-138.
- Greulich, J.P., Su, L.T., Lankford, E.B., Burkman, J.M., Chen, H., Konig, S.K., Mercier, I.M., Desjardins, P.R., Mitchell, M.A., Zheng, X.G., Leferovich, J., Gao, G.P., Balice-Gordon, R.J., Wilson, J.M., and Stedman, H.H. Stable restoration of the sarcoglycan complex in dystrophic muscle perfused with histamine and a recombinant adeno-associated viral vector. *Nat. Med.*, **1999**, 5:439-443.
- Grossman, M., Raper, S.E., Kozarsky, K., Stein, E.A., Engelhardt, J.F., Muller, D., Lupien, P.J., and Wilson, J.M. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. *Nat. Genet.*, **1994**, 6:335-341.
- Grubb, B.R., Pickles, R.J., Ye, H., Yankaskas, J.R., Vick, R.N., Engelhardt, J.F., Wilson, J.M., Johnson, L.G., and Boucher, R.C. Inefficient gene transfer by adenovirus vector to cystic fibrosis airway epithelia of mice and humans. *Nature*, **1994**, 371:802-806.
- Guo, H., Karberg, M., Long, M., Jones, J.P. III, Sullenger, B., and Lambowitz, A.M. Group II introns designed to insert into therapeutically relevant DNA target sites in human cells. *Science*, **2000**, 289:452-457.
- Hagstrom, J.N., Couto, L.B., Scallan, C., Burton, M., McClelland, M.L., Fields, P.A., Arruda, V.R., Herzog, R.W., and High, K.A. Improved muscle-derived expression of human coagulation factor IX from a skeletal actin/CMV hybrid enhancer/promoter. *Blood*, **2000**, 95:2536-2542.
- Halene, S., and Kohn, D.B. Gene therapy using hematopoietic stem cells: sisyphus approaches the crest. *Hum. Gene Ther.*, **2000**, 11:1259-1267.
- Hanania, E.G., Giles, R.E., Kavanagh, J., Fu, S.Q., Ellerson, D., Zu, Z., Wang, T., Su, Y., Kudelka, A., Rahman, Z., Holmes, F., Hortobagyi, G., Claxton, D., Bachier, C., Thall, P., Cheng, S., Hester, J., Ostrove, J.M., Bird, R.E., Chang, A., Korbling, M., Seong, D., Cote, R., Holzmayer, T., Deisseroth, A.B., et al. Results of MDR-1 vector modification trial indicate that granulocyte/macrophage colony-forming unit cells do not contribute to posttransplant hematopoie-

- tic recovery following intensive systemic therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, *93*:15346–15351.
- Harvey, B.G., Leopold, P.L., Hackett, N.R., Grasso, T.M., Williams, P.M., Tucker, A.L., Kaner, R.J., Ferris, B., Gonda, I., Sweeney, T.D., Ramalingam, R., Kovacs, I., Shak, S., and Crystal, R.G. Airway epithelial CFTR mRNA expression in cystic fibrosis patients after repetitive administration of a recombinant adenovirus. *J. Clin. Invest.*, **1999**, *104*:1245–1255.
- Hengge, U.R., Walker, P.S., and Vogel, J.C. Expression of naked DNA in human, pig, and mouse skin. *J. Clin. Invest.*, **1996**, *97*:2911–2916.
- Herzog, R.W., Yang, E.Y., Couto, L.B., Hagstrom, J.N., Elwell, D., Fields, P.A., Burton, M., Bellinger, D.A., Read, M.S., Brinkhous, K.M., Podsakoff, G.M., Nichols, T.C., Kurtzman, G.J., and High, K.A. Long-term correction of canine hemophilia B by gene transfer of blood coagulation factor IX mediated by adeno-associated viral vector. *Nat. Med.*, **1999**, *5*:56–63.
- Hesdorffer, C., Ayello, J., Ward, M., Kaubisch, A., Vahdat, L., Balmaceda, C., Garrett, T., Fetell, M., Reiss, R., Bank, A., and Antman, K. Phase I trial of retroviral-mediated transfer of the human MDR1 gene as marrow chemoprotection in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.*, **1998**, *16*:165–172.
- Iida, A., Chen, S.T., Friedmann, T., and Yee, J.K. Inducible gene expression by retrovirus-mediated transfer of a modified tetracycline-regulated system. *J. Virol.*, **1996**, *70*:6054–6059.
- James, H., Mills, K., and Gibson, I. Investigating and improving the specificity of ribozymes directed against the bcr-abl translocation. *Leukemia*, **1996**, *10*:1054–1064.
- Jones, J.T., Lee, S.W., and Sullenger, B.A. Tagging ribozyme reaction sites to follow trans-splicing in mammalian cells. *Nat. Med.*, **1996**, *2*:643–648.
- Jones, J.T., and Sullenger, B.A. Evaluating and enhancing ribozyme reaction efficiency in mammalian cells. *Nat. Biotechnol.*, **1997**, *15*:902–905.
- Kalberer, C.P., Pawliuk, R., Imren, S., Bachelot, T., Takekoshi, K.J., Fabry, M., Eaves, C.J., London, I.M., Humphries, R.K., and Leblond, P. Preselection of retrovirally transduced bone marrow avoids subsequent stem cell gene silencing and age-dependent extinction of expression of human beta-globin in engrafted mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*:5411–5415.
- Kay, M.A., Manno, C.S., Ragni, M.V., Larson, P.J., Couto, L.B., McClelland, A., Glader, B., Chew, A.J., Tai, S.J., Herzog, R.W., Arruda, V., Johnson, F., Scallan, C., Skarsgard, E., Flake, A.W., and High, K.A. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat. Genet.*, **2000**, *24*:257–261.
- Klinman, D.M., Conover, J., Leiden, J.M., Rosenberg, A.S., and Sechler, J.M. Safe and effective regulation of hematocrit by gene gun administration of an erythropoietin-encoding DNA plasmid. *Hum. Gene Ther.*, **1999**, *10*:659–665.
- Kochanek, S. High-capacity adenoviral vectors for gene transfer and somatic gene therapy. *Hum. Gene Ther.*, **1999**, *10*:2451–2459.
- Kowalczyk, D.W., and Ertl, H.C. Immune responses to DNA vaccines. *Cell Mol. Life Sci.*, **1999**, *55*:751–770.
- Kren, B.T., Cole-Strauss, A., Kmiec, E.B., and Steer, C.J. Targeted nucleotide exchange in the alkaline phosphatase gene of HuH-7 cells mediated by a chimeric RNA/DNA oligonucleotide. *Hepatology*, **1997**, *25*:1462–1468.
- Kren, B.T., Parashar, B., Bandyopadhyay, P., Chowdhury, N.R., Chowdhury, J.R., and Steer, C.J. Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, *96*:10349–10354.
- Krisky, D.M., Marconi, P.C., Olginio, T., Rouse, R.J., Fink, D.J., and Glorioso, J.C. Rapid method for construction of recombinant HSV gene transfer vectors. *Gene Ther.*, **1997**, *4*:1120–1125.
- Krisky, D.M., Wolfe, D., Goins, W.F., Marconi, P.C., Ramakrishnan, R., Mata, M., Rouse, R.J., Fink, D.J., and Glorioso, J.C. Deletion of multiple immediate-early genes from herpes simplex virus reduces cytotoxicity and permits long-term gene expression in neurons. *Gene Ther.*, **1998**, *5*:1593–1603.
- Lachmann, R.H., and Efstathiou, S. Utilization of the herpes simplex virus type 1 latency-associated regulatory region to drive stable reporter gene expression in the nervous system. *J. Virol.*, **1997**, *71*:3197–3207.
- Lan, N., Howrey, R.P., Lee, S.W., Smith, C.A., and Sullenger, B.A. Ribozyme-mediated repair of sickle β -globin mRNAs in erythrocyte precursors. *Science*, **1998**, *280*:1593–1596.
- Laquerre, S., Argani, R., Anderson, D.B., Zucchini, S., Manservigi, R., and Glorioso, J.C. Heparan sulfate proteoglycan binding by herpes simplex virus type 1 glycoproteins B and C, which differ in their contributions to virus attachment, penetration, and cell-to-cell spread. *J. Virol.*, **1998**, *72*:6119–6130.
- Le, T.P., Coonan, K.M., Hedstrom, R.C., Charoenvit, Y., Sedegah, M., Epstein, J.E., Kumar, S., Wang, R., Doolan, D.L., Maguire, J.D., Parker, S.E., Hobart, P., Norman, J., and Hoffman, S.L. Safety, tolerability and humoral immune responses after intramuscular administration of a malaria DNA vaccine to healthy adult volunteers. *Vaccine*, **2000**, *18*:1893–1901.
- Leavitt, M.C., Yu, M., Yamada, O., Kraus, G., Looney, D., Poeschla, E., and Wong-Staal, F. Transfer of an anti-HIV-1 ribozyme gene into primary human lymphocytes. *Hum. Gene Ther.*, **1994**, *5*:1115–1120.
- Ledley, T.S., and Ledley, F.D. Multicompartment, numerical model of cellular events in the pharmacokinetics of gene therapies. *Hum. Gene Ther.*, **1994**, *5*:679–691.
- Li, X., Mukai, T., Young, D., Frankel, S., Law, P., and Wong-Staal, F. Transduction of CD34+ cells by a vesicular stomatitis virus protein G (VSV-G) pseudotyped HIV-1 vector. Stable gene expression in progeny cells, including dendritic cells. *J. Hum. Virol.*, **1998**, *1*:346–352.
- Lifton, R.P. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*, **1996**, *272*:676–680.
- Malech, H.L., Maples, P.B., Whiting-Theobald, N., Linton, G.F., Sekhsaria, S., Vowells, S.J., Li, F., Miller, J.A., DeCarlo, E., Holland, S.M., Leitman, S.F., Carter, C.S., Butz, R.E., Read, E.J., Fleisher, T.A., Schneiderman, R.D., Van Epps, D.E., Spratt, S.K., Maack, C.A., Rokovich, J.A., Cohen, L.K., and Gallin, J.I. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997**, *94*:12133–12138.
- Marshall, E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science*, **1999**, *286*:2244–2245.
- Marshall, K.R., Lachmann, R.H., Efstathiou, S., Rinaldi, A., and Preston, C.M. Long-term transgene expression in mice infected with a herpes simplex virus type 1 mutant severely impaired for immediate-early gene expression. *J. Virol.*, **2000**, *74*:956–964.
- May, C., Rivella, S., Callegari, J., Heller, G., Gaensler, K.M., Luzzatto, L., and Sadelain, M. Therapeutic haemoglobin synthesis in beta-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin. *Nature*, **2000**, *406*:82–86.
- Michael, S.I., and Curiel, D.T. Strategies to achieve targeted gene delivery via the receptor-mediated endocytosis pathway. *Gene Ther.*, **1994**, *1*:223–232.
- Miletic, H., Bruns, M., Tsiakas, K., Vogt, B., Rezaei, R., Baum, C., Kuhlke, K., Cosset, F.L., Ostertag, W., Lothar, H., and von Laer, D. Retroviral vectors pseudotyped with lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Virol.*, **1999**, *73*:6114–6116.
- Miyoshi, H., Smith, K.A., Mosier, D.E., Verma, I.M., and Torbett, B.E. Transduction of human CD34+ cells that mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice by HIV vectors. *Science*, **1999**, *283*:682–686.
- Moscow, J.A., Huang, H., Carter, C., Hines, K., Zujewski, J., Cusack, G., Chow, C., Venzon, D., Sorrentino, B., Chiang, Y., Goldspiel, B., Leitman, S., Read, E.J., Abati, A., Gottesman, M.M., Pastan, I., Sellers, S., Dunbar, C., and Cowan, K.H. Engraftment of MDR1 and NeoR gene-transduced hematopoietic cells after breast cancer chemotherapy. *Blood*, **1999**, *94*:52–61.
- Nalbantoglu, J., Pari, G., Karpatis, G., and Holland, P.C. Expression of the primary coxsackie and adenovirus receptor is downregulated during skeletal muscle maturation and limits the efficacy of adenovirus-mediated gene delivery to muscle cells. *Hum. Gene Ther.*, **1999**, *10*:1009–1019.
- Nguyen, T.H., Pages, J.C., Farge, D., Briand, P., and Weber, A. Amphotropic retroviral vectors displaying hepatocyte growth factor-envelope fusion proteins improve transduction efficiency of primary hepatocytes. *Hum. Gene Ther.*, **1998**, *9*:2469–2479.
- Park, F., Ohashi, K., Chiu, W., Naldini, L., and Kay, M.A. Efficient lentiviral transduction of liver requires cell cycling in vivo. *Nat. Genet.*, **2000**, *24*:49–52.
- Phylactou, L.A., Darrah, C., and Wood, M.J. Ribozyme-mediated trans-splicing of a trinucleotide repeat. *Nat. Genet.*, **1998**, *18*:378–381.
- Pisetsky, D.S. The influence of base sequence on the immunostimulatory properties of DNA. *Immunol. Res.*, **1999**, *19*:35–46.
- Rafael, J.A., Tinsley, J.M., Potter, A.C., Deconinck, A.E., and Davies, K.E. Skeletal muscle-specific expression of a utrophin transgene rescues utrophin-dystrophin deficient mice. *Nat. Genet.*, **1998**, *19*:79–82.
- Rando, T.A., Disatnik, M.H., and Zhou, L.Z. Rescue of dystrophin expression in mdx mouse muscle by RNA/DNA oligonucleotides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*:5363–5368.
- Rivadeneira, E.D., Popescu, N.C., Zimonjic, D.B., Cheng, G.S., Nelson, P.J., Ross, M.D., DiPaolo, J.A., and Klotman, M.E. Sites of recombinant adeno-associated virus integration. *Int. J. Oncol.*, **1998**, *12*:805–810.
- Rivella, S., and Sadelain, M. Genetic treatment of severe hemoglobinopathies: the combat against transgene variegation and transgene silencing. *Semin. Hematol.*, **1998**, *35*:112–125.
- Rivera, V.M., Ye, X., Courage, N.L., Sachar, J., Cerasoli, F. Jr., Wilson, J.M., and Gilman, M. Long-term regulated expression of growth hormone in mice after

- intramuscular gene transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, 96:8657-8662.
- Rogulski, K.R., Wing, M.S., Paielli, D.L., Gilbert, J.D., Kim, J.H., and Freytag, S.O. Double suicide gene therapy augments the antitumor activity of a replication-competent lytic adenovirus through enhanced cytotoxicity and radiosensitization. *Hum. Gene Ther.*, **2000**, 11:67-76.
- Roman, M., Martin-Orozco, E., Goodman, J.S., Nguyen, M.D., Sato, Y., Ronaghy, A., Kornbluth, R.S., Richman, D.D., Carson, D.A., and Raz, E. Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nat. Med.*, **1997**, 3:849-854.
- Rosenberg, S.A., Blaese, R.M., Brenner, M.K., Deisseroth, A.B., Ledley, F.D., Lotze, M.T., Wilson, J.M., Nabel, G.J., Cornetta, K., Economou, J.S., Freeman, S.M., Riddell, S.R., Brenner, M., Oldfield, E., Gansbacher, B., Dunbar, C., Walker, R.E., Schuening, F.G., Roth, J.A., Crystal, R.G., Welsh, M.J., Culver, K., Heslop, H.E., Simons, J., Wilmott, R.W., Boucher, R.C., Siegler, H.F., Barranger, J.A., Karlsson, S., Kohn, D., Galpin, J.E., Raffel, C., Hesdorfer, C., Ilan, J., Cassileth, P., O'Shaughnessy, J., Kun, L.E., Das, T.K., Wong-Staal, F., Sobol, R.E., Haubrich, R., Sznol, M., Rubin, J., Sorcher, E.J., Rosenblatt, J., Walker, R., Brigham, K., Vogelzang, N., Hersh, E., Curiel, D., Evans, C.H., Freedman, R., Liu, J., Simons, J., Flotte, T.R., Holt, J., Lyerly, H.K., Whitley, C.B., Isner, J.M., and Eck, S.L. Human gene marker/therapy clinical protocols. *Hum. Gene Ther.*, **2000**, 11:919-979.
- Sarver, N., Cantin, E.M., Chang, P.S., Zaia, J.A., Ladne, P.A., Stephens, D.A., and Rossi, J.J. Ribozymes as potential anti-HIV-1 therapeutic agents. *Science*, **1990**, 247:1222-1225.
- Sato, Y., Roman, M., Tighe, H., Lee, D., Corr, M., Nguyen, M.D., Silverman, G.J., Lotz, M., Carson, D.A., and Raz, E. Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. *Science*, **1996**, 273:352-354.
- Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I., and Matar, P. Inhibition of *ras* oncogene: a novel approach to antineoplastic therapy. *J. Biomed. Sci.*, **2000**, 7:292-298.
- Sheehan, J.P., and Lan, H.C. Phosphorothioate oligonucleotides inhibit the intrinsic tenase complex. *Blood*, **1998**, 92:1617-1625.
- Shore, S.K., Nabissa, P.M., and Reddy, E.P. Ribozyme-mediated cleavage of the BCRABL oncogene transcript: in vitro cleavage of RNA and in vivo loss of P210 protein-kinase activity. *Oncogene*, **1993**, 8:3183-3188.
- Soriano, P., Dijkstra, J., Legrand, A., Spanjer, H., Londos-Gagliardi, D., Roerdink, F., Scherphof, G., and Nicolau, C. Targeted and nontargeted liposomes for in vivo transfer to rat liver cells of a plasmid containing the preproinsulin I gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1983**, 80:7128-7131.
- Srinivasakumar, N., and Schuening, F.G. A lentivirus packaging system based on alternative RNA transport mechanisms to express helper and gene transfer vector RNAs and its use to study the requirement of accessory proteins for particle formation and gene delivery. *J. Virol.*, **1999**, 73:9589-9598.
- Stedman, H., Wilson, J.M., Finke, R., Kleckner, A.L., and Mendell, J. Phase I clinical trial utilizing gene therapy for limb girdle muscular dystrophy: alpha-, beta-, gamma-, or delta-sarcoglycan gene delivered with intramuscular installations of adeno-associated vectors. *Hum. Gene Ther.*, **2000**, 11:777-790.
- Sullenger, B.A., and Cech, T.R. Ribozyme-mediated repair of defective mRNA by targeted, trans-splicing. *Nature*, **1994**, 371:619-622.
- Summerford, C., Bartlett, J.S., and Samulski, R.J. AlphaVbeta5 integrin: a co-receptor for adeno-associated virus type 2 infection. *Nat. Med.*, **1999**, 5:78-82.
- Summerford, C., and Samulski, R.J. Membrane-associated heparan sulfate proteoglycan is a receptor for adeno-associated virus type 2 virions. *J. Virol.*, **1998**, 72:1438-1445.
- Sun, L., Li, J., and Xiao, X. Overcoming adeno-associated virus vector size limitation through viral DNA heterodimerization. *Nat. Med.*, **2000**, 6:599-602.
- Tacket, C.O., Roy, M.J., Widera, G., Swain, W.F., Broome, S., and Edelman, R. Phase I safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine*, **1999**, 17:2826-2829.
- Tepper, R.I., and Mule, J.J. Experimental and clinical studies of cytokine gene-modified tumor cells. *Hum. Gene Ther.*, **1994**, 5:153-164.
- Tripathy, S.K., Svensson, E.C., Black, H.B., Goldwasser, E., Margalith, M., Hobart, P.M., and Leiden, J.M. Long-term expression of erythropoietin in the systemic circulation of mice after intramuscular injection of a plasmid DNA vector. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, 93:10876-10880.
- VandenDriessche, T., Vanslebrouck, V., Goovaerts, I., Zwinnen, H., Vanderhaeghen, M.L., Collen, D., and Chuah, M.K. Long-term expression of human coagulation factor VIII and correction of hemophilia A after in vivo retroviral gene transfer in factor VIII-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, 96:10379-10384.
- Wands, J.R., Geissler, M., Putlitz, J.Z., Blum, H., Weizsacker, F.V., Mohr, L., Yoon, S.K., Melegari, M., and Scaglioni, P.P. Nucleic acid-based antiviral and gene therapy of chronic hepatitis B infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **1997**, 12:S354-S369.
- Watanabe, T., and Sullenger, B.A. Induction of wild-type p53 activity in human cancer cells by ribozymes that repair mutant p53 transcripts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, 97:8490-8494.
- Wolff, J.A., Ludtke, J.J., Acsadi, G., Williams, P., and Jani, A. Long-term persistence of plasmid DNA and foreign gene expression in mouse muscle. *Hum. Mol. Genet.*, **1992**, 1:363-369.
- Wong-Staal, F., Poeschla, E.M., and Looney, D.J. A controlled, phase I clinical trial to evaluate the safety and effects in HIV-1 infected humans of autologous lymphocytes transduced with a ribozyme that cleaves HIV-1 RNA. *Hum. Gene Ther.*, **1998**, 9:2407-2425.
- Wu, G.Y., and Wu, C.H. Receptor-mediated in vitro gene transformation by a soluble DNA carrier system. *J. Biol. Chem.*, **1987**, 262:4429-4432.
- Xiao, X., Li, J., and Samulski, R.J. Production of high-titer recombinant adeno-associated virus vectors in the absence of helper adenovirus. *J. Virol.*, **1998**, 72:2224-2232.
- Yan, Z., Zhang, Y., Duan, D., and Engelhardt, J.F. From the cover: trans-splicing vectors expand the utility of adeno-associated virus for gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, 97:6716-6721.
- Yang, J., Zhou, W., Zhang, Y., Zidon, T., Ritchie, T., and Engelhardt, J.F. Concatamerization of adeno-associated virus circular genomes occurs through intermolecular recombination. *J. Virol.*, **1999**, 73:9468-9477.
- Yant, S.R., Meuse, L., Chiu, W., Ivics, Z., Izsvak, Z., and Kay, M.A. Somatic integration and long-term transgene expression in normal and haemophilic mice using a DNA transposon system. *Nat. Genet.*, **2000**, 25:35-41.
- Ye, X., Rivera, V.M., Zoltick, P., Cerasoli, F. Jr., Schnell, M.A., Gao, G., Hughes, J.V., Gilman, M., and Wilson, J.M. Regulated delivery of therapeutic proteins after in vivo somatic cell gene transfer. *Science*, **1999**, 283:88-91.
- Yoon, K., Cole-Strauss, A., and Kmiec, E.B. Targeted gene correction of episomal DNA in mammalian cells mediated by a chimeric RNA/DNA oligonucleotide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, 93:2071-2076.
- Yoon, S.S., Nakamura, H., Carroll, N.M., Bode, B.P., Chiocca, E.A., and Tanabe, K.K. An oncolytic herpes simplex virus type 1 selectively destroys diffuse liver metastases from colon carcinoma. *FASEB J.*, **2000**, 14:301-311.
- Yu, M., Leavitt, M.C., Maruyama, M., Yamada, O., Young, D., Ho, A.D., and Wong-Staal, F. Intracellular immunization of human fetal cord blood stem/progenitor cells with a ribozyme against human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1995**, 92:699-703.
- Zenke, M., Steinlein, P., Wagner, E., Cotten, M., Beug, H., and Birnstiel, M.L. Receptor-mediated endocytosis of transferrin-polycation conjugates: an efficient way to introduce DNA into hematopoietic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990**, 87:3655-3659.
- Zinn, K.R., Douglas, J.T., Smyth, C.A., Liu, H.G., Wu, Q., Krasnykh, V.N., Mountz, J.D., Curiel, D.T., and Mountz, J.M. Imaging and tissue biodistribution of 99mTc-labeled adenovirus knob (serotype 5). *Gene Ther.*, **1998**, 5:798-808.
- Zuckerman, J.B., Robinson, C.B., McCoy, K.S., Shell, R., Sferra, T.J., Chirmule, N., Magosin, S.A., Propert, K.J., Brown-Parr, E.C., Hughes, J.V., Tazelaar, J., Baker, C., Goldman, M.J., and Wilson, J.M. A phase I study of adenovirus-mediated transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to a lung segment of individuals with cystic fibrosis. *Hum. Gene Ther.*, **1999**, 10:2973-2985.

MONOGRAFÍAS E ARTÍCULOS

- Bestor, T.H. Gene silencing as a threat to the success of gene therapy. *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*:409–411.
- Blaese, R.M., Culver, K.W., Miller, A.D., Carter, C.S., Fleisher, T., Clerici, M., Shearer, G., Chang, L., Chiang, Y., Tolstoshev, P., et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science*, **1995**, *270*:475–480.
- Boucher, R.C. Status of gene therapy for cystic fibrosis lung disease. *J. Clin. Invest.*, **1999**, *103*:441–445.
- Cech, T.R. Ribozyme engineering. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1992**, *2*:605–609.
- Cech, T.R. Structure and mechanism of the large catalytic RNAs: group I and II introns and ribonuclease P. In, *The RNA World*. (Gesteland, R.F., and Atkins, J.F., eds.) Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press, **1993**, pp. 239–269.
- Cotter, F.E. Antisense therapy of hematologic malignancies. *Semin. Hematol.*, **1999**, *36*:9–14.
- Curiel, D.T. Strategies to adapt adenoviral vectors for targeted delivery. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1999**, *886*:158–171.
- Davis, H.L., Michel, M.L., and Whalen, R.G. Use of plasmid DNA for direct gene transfer and immunization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1995**, *772*:21–29.
- Emery, D.W., and Stamatoyannopoulos, G. Stem cell gene therapy for the beta-chain hemoglobinopathies. Problems and progress. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1999**, *872*:94–107.
- Ennist, D.L. Gene therapy for lung disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1999**, *20*:260–266.
- Fearon, E.R. Tumor suppressor genes. In, *The Genetic Basis of Human Cancer*. (Vogelstein, B., and Kinzler, K.W., eds.) New York, McGraw-Hill, **1998**, pp. 229–236.
- Frank, D.N., and Pace, N.R. Ribonuclease P: unity and diversity in a tRNA processing ribozyme. *Annu. Rev. Biochem.*, **1998**, *67*:153–180.
- Galderisi, U., Cascino, A., and Giordano, A. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. *J. Cell Physiol.*, **1999**, *181*:251–257.
- Gewirtz, A.M., Sokol, D.L., and Ratajczak, M.Z. Nucleic acid therapeutics: state of the art and future prospects. *Blood*, **1998**, *92*:712–736.
- Gomez-Navarro, J., Curiel, D.T., and Douglas, J.T. Gene therapy for cancer. *Eur. J. Cancer*, **1999**, *35*:2039–2057.
- Gurunathan, S., Klinman, D.M., and Seder, R.A. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Annu. Rev. Immunol.*, **2000**, *18*:927–974.
- Hartigan-O'Connor, D., and Chamberlain, J.S. Developments in gene therapy for muscular dystrophy. *Microsc. Res. Tech.*, **2000**, *48*:223–238.
- Haynes, J.R., McCabe, D.E., Swain, W.F., Widera, G., and Fuller, J.T. Particle-mediated nucleic acid immunization. *J. Biotechnol.*, **1996**, *44*:37–42.
- Heise, C., and Kim, D.H. Replication-selective adenoviruses as oncolytic agents. *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*:847–851.
- Hermiston, T. Gene delivery from replication-selective viruses: arming guided missiles in the war against cancer. *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*:1169–1172.
- Horwitz, M.S. Adenoviruses. In, *Fields Virology*. (Fields, B.N., and Knipe, D.M., eds.) New York, Raven Press, **1990**, pp. 1723–1740.
- Irie, A., Kijima, H., Ohkawa, T., Bouffard, D.Y., Suzuki, T., Curcio, L.D., Holm, P.S., Sassani, A., and Scanlon, K.J. Anti-oncogene ribozymes for cancer gene therapy. *Adv. Pharmacol.*, **1997**, *40*:207–257.
- James, H.A., and Gibson, I. The therapeutic potential of ribozymes. *Blood*, **1998**, *91*:371–382.
- Jolly, D. Viral vector systems for gene therapy. *Cancer Gene Ther.*, **1994**, *1*:51–64.
- Juengst, E.T. and Walters, L. Ethical issues in human gene transfer research. In, *The Development of Human Gene Therapy*. (Friedmann, T., ed.) Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press, **1999**, pp. 691–712.
- Kaufman, R.J. Advances toward gene therapy for hemophilia at the millennium. *Hum. Gene Ther.*, **1999**, *10*:2091–2107.
- Kay, M.A., and High, K. Gene therapy for the hemophilias. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, *96*:9973–9975.
- Kijima, H., Ishida, H., Ohkawa, T., Kashani-Sabet, M., and Scanlon, K.J. Therapeutic applications of ribozymes. *Pharmacol. Ther.*, **1995**, *68*:247–267.
- Kotin, R.M. Prospects for the use of adeno-associated virus as a vector for human gene therapy. *Hum. Gene Ther.*, **1994**, *5*:793–801.
- Kume, A., and Dinauer, M.C. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *J. Lab. Clin. Med.*, **2000**, *135*:122–128.
- Levin, A.A. A review of the issues in the pharmacokinetics and toxicology of phosphorothioate antisense oligonucleotides. *Biochim. Biophys. Acta*, **1999**, *1489*:69–84.
- Lin, M.T., Pulkkinen, L., Uitto, J., and Yoon, K. The gene gun: current applications in cutaneous gene therapy. *Int. J. Dermatol.*, **2000**, *39*:161–170.
- Lode, H.N., and Reisfeld, R.A. Targeted cytokines for cancer immunotherapy. *Immunol. Res.*, **2000**, *21*:279–288.
- Ma, D.D., Rede, T., Naqvi, N.A., and Cook, P.D. Synthetic oligonucleotides as therapeutics: the coming of age. *Biotechnol. Annu. Rev.*, **2000**, *5*:155–196.
- MacColl, G.S., Goldspink, G., and Bouloux, P.M. Using skeletal muscle as an artificial endocrine tissue. *J. Endocrinol.*, **1999**, *162*:1–9.
- Martuza, R.L. Conditionally replicating herpes vectors for cancer therapy. *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*:841–846.
- Menke, A., and Hobom, G. Antiviral ribozymes. New jobs for ancient molecules. *Mol. Biotechnol.*, **1997**, *8*:17–33.
- Monahan, P.E., and Samulski, R.J. AAV vectors: is clinical success on the horizon? *Gene Ther.*, **2000**, *7*:24–30.
- Morris, J.C., Rouraine, T., Wildner, O., and Blaese, R.M. Suicide genes: gene therapy applications using enzyme/prodrug strategies. In, *The Development of Human Gene Therapy*. (Friedmann, T., ed.) Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press, **1999**, pp. 477–526.
- Nettelbeck, D.M., Jerome, V., and Muller, R. Gene therapy: designer promoters for tumour targeting. *Trends Genet.*, **2000**, *16*:174–181.
- Nichols, W.G., and Boeckh, M. Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections. *J. Clin. Virol.*, **2000**, *16*:25–40.
- Park, M. Oncogenes. In, *The Genetic Basis of Human Cancer*. (Vogelstein, B., and Kinzler, K.W., eds.) New York, McGraw-Hill, **1998**, pp. 205–228.
- Parkman, R., Weinberg, K., Crooks, G., Nolta, J., Kapoor, N., and Kohn, D. Gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Annu. Rev. Med.*, **2000**, *51*:33–47.
- Perry, C.M., and Balfour, J.A. Fomivirsen. *Drugs*, **1999**, *57*:375–380.
- Persons, D.A., and Nienhuis, A.W. Gene therapy for the hemoglobin disorders: past, present, and future. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*:5022–5024.
- Poeschla, E., and Wong-Staal, F. Antiviral and anticancer ribozymes. *Curr. Opin. Oncol.*, **1994**, *6*:601–606.
- Robbins, P.D., and Ghivizzani, S.C. Viral vectors for gene therapy. *Pharmacol. Ther.*, **1998**, *80*:35–47.
- Rossi, J.J. Ribozymes, genomics and therapeutics. *Chem. Biol.*, **1999**, *6*:R33–R37.
- Shetty, K., Wu, G.Y., and Wu, C.H. Gene therapy of hepatic diseases: prospects for the new millennium. *Gut*, **2000**, *46*:136–139.
- Simonato, M., Manservigi, R., Marconi, P., and Glorioso, J. Gene transfer into neurones for the molecular analysis of behaviour: focus on herpes simplex vectors. *Trends Neurosci.*, **2000**, *23*:183–190.
- Smith, R.M., and Wu, G.Y. Hepatocyte-directed gene delivery by receptor-mediated endocytosis. *Semin. Liver Dis.*, **1999**, *19*:83–92.
- Springer, C.J., and Niculescu-Duvaz, I. Prodrug-activating systems in suicide gene therapy. *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*:1161–1167.
- Sullenger, B.A. RNA repair as a novel approach to genetic therapy. *Gene Ther.*, **1999**, *6*:461–462.
- Symons, R.H. Small catalytic RNAs. *Annu. Rev. Biochem.*, **1992**, *61*:641–671.
- Tang, H., Kuhen, K.L., and Wong-Staal, F. Lentivirus replication and regulation. *Annu. Rev. Genet.*, **1999**, *33*:133–170.
- van Deutekom, J.C., Hoffman, E.P., and Huard, J. Muscle maturation: implications for gene therapy. *Mol. Med. Today*, **1998**, *4*:214–220.
- Welsh, M.J. Gene transfer for cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.*, **1999**, *104*:1165–1166.
- Wickham, T.J. Targeting adenovirus. *Gene Ther.*, **2000**, *7*:110–114.
- Wivel, N.A., and Anderson, W.F. Human gene therapy: public policy and regulatory issues. In, *The Development of Human Gene Therapy*. (Friedmann, T., ed.) Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press, **1999**, pp. 671–689.
- Ye, S., Cole-Strauss, A.C., Frank, B., and Kmiec, E.B. Targeted gene correction: a new strategy for molecular medicine. *Mol. Med. Today*, **1998**, *4*:431–437.
- Yuen, A.R., and Sikic, B.I. Clinical studies of antisense therapy in cancer. *Front. Biosci.*, **2000**, *5*:D588–D593.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos Drs. Stephen L. Eck e James M. Wilson, autores deste capítulo na 9ª edição de *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 1998, do qual alguns trechos foram mantidos nesta edição.

87

NEUROTRANSMISSÃO

Os sistemas nervosos autônomo e motor somático

Brian B. Hoffman e Palmer Taylor

A teoria da transmissão neuro-humoral recebeu validação experimental direta há quase um século (ver von Euler, 1981) e extensas pesquisas durante os anos que se seguiram levaram à sua aceitação geral. Os nervos transmitem informações pela maioria das sinapses e das junções neuroefetoras através de agentes químicos específicos conhecidos como transmissores neuro-humorais ou, mais simplesmente, neurotransmissores. As ações de muitos fármacos que agem na musculatura lisa, no músculo cardíaco e nas células glandulares podem ser compreendidas e classificadas em termos de sua simulação ou modificação das ações dos neurotransmissores liberados pelas fibras autônomas nos gânglios ou nas células efetoras.

A maior parte dos princípios gerais concernentes à fisiologia e à farmacologia do sistema nervoso autônomo periférico e a seus órgãos efetores também se aplica, com algumas modificações, à junção neuromuscular da musculatura esquelética e ao sistema nervoso central (SNC). Na verdade, o estudo da neurotransmissão no SNC foi muito beneficiado pelo delineamento desse processo na periferia (ver Cap. 12). Tanto no SNC como na periferia, houve uma série de especializações de modo a permitir a síntese, o armazenamento, a liberação, o metabolismo e o reconhecimento dos neurotransmissores. Tais especializações controlam as ações dos principais neurotransmissores autônomos, a acetilcolina e a norepinefrina. Outros neurotransmissores, incluindo diversos peptídeos, purinas e o óxido nítrico, medeiam secundariamente a função autônoma.

A compreensão clara da anatomia e da fisiologia do sistema nervoso autônomo é fundamental para o estudo da farmacologia das substâncias que atuam nesse nível. As ações de um agente autônomo em vários órgãos do corpo podem freqüentemente ser previstas se as respostas aos impulsos nervosos que chegam a esses órgãos forem conhecidas. Neste capítulo, abordamos a anatomia, a bioquímica e a fisiologia dos sistemas nervosos autônomo e motor somático, com ênfase nos locais de ação dos fármacos discutidos nos Caps. 7, 8, 9 e 10.

ANATOMIA E FUNÇÕES GERAIS DOS SISTEMAS NERVOSOS AUTÔNOMO E MOTOR SOMÁTICO

O sistema nervoso autônomo, como descrito por Langley há mais de um século (Langley, 1898), também é denominado sistema nervoso visceral, vegetativo ou involuntário. Na periferia, é representado por nervos, gânglios e plexos que fornecem inervação para o coração, os vasos sanguíneos, as glândulas, outras vísceras e a musculatura lisa em diversos tecidos. Ele está, portanto, amplamente distribuído através do corpo e regula as funções autônomas que ocorrem sem controle consciente.

Diferenças entre os nervos autônomos e somáticos. Os nervos eferentes do sistema involuntário suprem todas as estruturas inervadas do corpo, exceto o músculo esquelético, inervado pelos nervos somáticos. As junções sinápticas mais distais do arco reflexo autônomo ocorrem em gânglios inteiramente fora do eixo cerebroespinal. Tais gânglios são estruturas pequenas, porém complexas, que contêm sinapses axodendríticas entre os neurônios pré e pós-ganglionares. Os nervos somáticos não possuem gânglios periféricos e suas sinapses se localizam dentro do eixo cerebroespinal. Muitos nervos autônomos formam grandes plexos periféricos, porém essas redes não existem no sistema somático. Embora os nervos motores para os músculos esqueléticos sejam mielinizados, os nervos autônomos pós-ganglionares geralmente não são mielinizados. Quando os nervos espinhais eferentes são seccionados, os músculos esqueléticos por eles inervados perdem o tônus miogênico, ficam paralisados e atrofiam, enquanto os músculos lisos e as glândulas geralmente apresentam algum nível de atividade espontânea independente da inervação preservada.

Fibras aferentes viscerais. As fibras aferentes das estruturas viscerais são a primeira conexão dos arcos reflexos do sistema autônomo. Com algumas exceções, como nos reflexos axônicos locais, a maioria dos reflexos viscerais é mediada pelo sistema nervoso central (SNC). As fibras aferentes são, em sua maioria, não-mielinizadas, sendo levadas para o eixo cerebroespinal pelos nervos vago, pélvico, esplâncnico e outros nervos autônomos. Por exemplo, cerca de quatro quintos das fibras do vago são sensoriais. Outros aferentes autônomos dos vasos sanguíneos, dos músculos esqueléticos e de certas estruturas intertegumentares são levados pelos nervos somáticos. Os corpos celulares das fibras aferentes viscerais se localizam nos gânglios das raízes dorsais dos nervos espinhais e nos gânglios sensoriais correspondentes de certos nervos cranianos, como o gânglio nodoso do vago. A conexão eferente do arco reflexo autônomo será discutida nas seções seguintes.

As fibras aferentes autônomas estão relacionadas com a mediação da sensibilidade visceral (incluindo dor e dor referida); com os reflexos vasomotores, respiratórios e viscerosomáticos; e com a regulação das atividades viscerais inter-relacionadas. Um exemplo de sistema aferente autônomo é o das terminações barorreceptores no seio carotídeo e no arco aórtico, e o das células quimiorreceptoras nos corpos carotídeos e aórticos; esse sistema é importante para o controle reflexo da pressão arterial, frequência cardíaca e respiração, e suas fibras aferentes percorrem os nervos glossofaríngeo e vago até o bulbo no tronco encefálico.

Os neurotransmissores que medeiam a transmissão das fibras sensoriais não foram caracterizados de modo inequívoco. No entanto, a substância P está presente nas fibras sensoriais aferentes, nos gânglios das raízes dorsais e no corno posterior da medula espinhal, e esse peptídeo é um candidato importante a ser o neurotransmissor que atua na passagem dos estímulos nociceptivos da periferia para a medula espinhal e as estruturas mais altas. Outros peptídeos neuroativos, como somatostatina, polipeptídeo intestinal

vasoativo (PIV) e colecistocinina, também foram encontrados nos neurônios sensoriais (Lundburg, 1996; Hökfelt *et al.*, 2000); um ou mais desses peptídeos podem desempenhar o papel de transmissão de impulsos aferentes provenientes das estruturas autônomas. As encefalinas, presentes nos interneurônios da medula espinhal posterior (em uma área denominada *substância gelatinosa*), têm efeitos antinociceptivos que parecem ser ativadas pelas ações pré e pós-sinápticas para inibir a liberação de substância P e diminuir a atividade das células que se projetam da medula espinhal para os centros mais altos do SNC. Os aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato, também desempenham papéis importantes na transmissão das respostas sensoriais para a medula espinhal.

Conexões autônomas centrais. Provavelmente não há centros de integração exclusivamente autônomos ou somáticos, ocorrendo uma ampla superposição entre os dois. As respostas somáticas são sempre acompanhadas de respostas viscerais e *vice-versa*. Os reflexos autônomos podem ser desencadeados no nível da medula espinhal, sendo claramente demonstráveis no animal espinhal, incluindo seres humanos, se manifestando por sudorese, alterações da pressão arterial, respostas vasomotoras às modificações da temperatura e esvaziamento reflexo da bexiga, do reto e da vesícula seminal. Existem extensas ramificações centrais do sistema nervoso autônomo acima do nível medular. Por exemplo, é bem conhecida a integração do controle da respiração no bulbo. O hipotálamo e o núcleo do trato solitário (*nucleus tractus solitarius*) em geral são considerados como os principais locais de integração das funções do sistema nervoso autônomo, que incluem regulação da temperatura corporal, equilíbrio hídrico, metabolismo de carboidratos e lipídios, pressão arterial, emoções, sono, respiração e respostas sexuais. Os sinais são recebidos pelas vias espinobulbares ascendentes. Além disso, tais áreas recebem estímulos do sistema límbico, do neocórtex, do córtex e, em menor escala, de outros centros cerebrais superiores. A estimulação do núcleo do trato solitário e do hipotálamo ativa as vias bulboespinhais e a liberação hormonal para mediar as respostas autônomas e motoras do organismo (Andersen e Kunze, 1994; Loewy e Spyer, 1990; *ver também* Cap. 12). Os núcleos hipotalâmicos posteriores e laterais têm conexões principalmente simpáticas, enquanto as funções parassimpáticas são evidentemente integradas pelos núcleos intermediários da região do *tuber cinereum* e pelos núcleos situados nas áreas anteriores.

Divisões do sistema autônomo periférico. No segmento eferente, o sistema nervoso autônomo apresenta duas divisões principais: (1) a divisão simpática ou toracolombar e (2) a divisão parassimpática ou craniosacral. Faremos aqui uma breve descrição das características anatômicas necessárias para a compreensão das ações dos fármacos autônomos.

A distribuição dos principais componentes do sistema nervoso autônomo periférico é apresentada esquematicamente na Fig. 6.1. Como será discutido adiante, o neurotransmissor de todas as fibras autônomas pré-ganglionares, todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e algumas fibras simpáticas pós-ganglionares é a *acetilcolina* (ACh); essas fibras denominadas colinérgicas estão representadas em azul. As fibras adrenérgicas, representadas em vermelho, compõem a maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares; no caso o transmissor é a *norepinefrina* (noradrenalina, levartenol). Os termos *colinérgico* e *adrenérgico* foram originalmente propostos por Dale (1954) para descrever os neurônios que liberam ACh e norepinefrina, respectivamente. Como observado anteriormente, todos os transmissores das fibras aferentes primárias, representadas em verde, não foram definitivamente identificados. Acredita-se que a substância P e o glutamato medeiam muitos impulsos aferentes; ambos estão presentes em altas concentrações nas regiões dorsais da medula espinhal.

Sistema nervoso simpático. As células que dão origem às fibras pré-ganglionares dessa divisão se localizam principalmente nas colunas intermediolaterais da medula espinhal e se estendem do primeiro segmento torácico ao segundo ou terceiro segmento lombar. Os axônios dessas células passam pelas raízes nervosas anteriores (ventrais) e fazem sinapse com neurônios localizados nos gânglios simpáticos, fora do eixo cerebroespinhal. Os gân-

glios simpáticos são encontrados em três localizações: paravertebral, pré-vertebral e terminal.

Os gânglios simpáticos paravertebrais consistem em 22 pares em cada lado da coluna vertebral, formando as cadeias laterais. Os gânglios se conectam uns aos outros através de troncos nervosos e com os nervos espinhais pelos ramos comunicantes. Os ramos brancos se limitam aos segmentos da divisão toracolombar; eles conduzem as fibras mielinizadas pré-ganglionares que saem da medula espinhal pelas raízes espinhais anteriores. Os ramos cinzentos se originam dos gânglios e levam fibras pós-ganglionares de volta aos nervos espinhais para sua distribuição para as glândulas sudoríparas, músculos pilomotores, bem como para os vasos sanguíneos da musculatura esquelética e da pele. Os gânglios pré-vertebrais se localizam no abdome e na pelve, próximos da superfície ventral da coluna vertebral e consistem principalmente nos gânglios celíaco (solar), mesentérico superior, aorticorenal e mesentérico inferior. Os gânglios terminais são pouco numerosos, se localizam perto dos órgãos que inervam e incluem os gânglios ligados à bexiga e ao reto, e os gânglios cervicais na região do pescoço. Além desses, há pequenos gânglios intermediários, especialmente na região toracolombar, localizados fora da cadeia vertebral convencional, em número e localização variável, mas de modo geral estão bem próximos dos ramos comunicantes e das raízes nervosas espinhais anteriores.

As fibras pré-ganglionares oriundas da medula espinhal podem fazer sinapse com os neurônios de mais de um gânglio simpático. Seus principais gânglios de terminação não precisam corresponder ao nível no qual originalmente a fibra pré-ganglionar sai da coluna espinhal. Muitas das fibras pré-ganglionares do quinto ao último segmento torácico passam pelos gânglios paravertebrais para formar os nervos esplâncnicos. A maioria das fibras dos nervos esplâncnicos não faz sinapse até chegar ao gânglio celíaco; outras inervam diretamente a medula supra-renal (*ver adiante*).

As fibras pós-ganglionares oriundas dos gânglios simpáticos inervam estruturas viscerais do tórax, do abdome, da cabeça e do pescoço. O tronco e os membros são inervados pelas fibras simpáticas dos nervos espinhais, como descrito anteriormente. Os gânglios pré-vertebrais contêm corpos celulares cujos axônios inervam as glândulas e a musculatura lisa das vísceras abdominais e pélvicas. Muitas das fibras simpáticas torácicas altas provenientes dos gânglios vertebrais formam plexos terminais, como os plexos cardíaco, esofágico e pulmonar. A distribuição simpática para a cabeça e o pescoço (vasomotora, dilatadora da pupila, secretora e pilomotora) ocorre através da cadeia simpática cervical e de seus três gânglios. Todas as fibras pós-ganglionares dessa cadeia se originam de corpos celulares localizados nesses três gânglios; todas as fibras pré-ganglionares se originam dos segmentos torácicos altos da medula espinhal, não havendo fibra simpática alguma saindo do SNC acima do primeiro segmento torácico.

A medula supra-renal e outros tecidos cromafínicos são embriológica e anatomicamente semelhantes aos gânglios simpáticos; todos derivam da crista neural. A medula supra-renal difere dos gânglios simpáticos pelo fato de a principal catecolamina liberada em seres humanos e em muitas outras espécies ser a *epinefrina*, enquanto a *norepinefrina* é liberada das fibras simpáticas pós-ganglionares. As células cromafínicas da medula supra-renal são inervadas por fibras pré-ganglionares típicas que liberam acetilcolina.

Sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso parassimpático é composto por fibras pré-ganglionares que se originam em 3 áreas do SNC e em suas conexões pós-ganglionares. As regiões de origem central são o mesencéfalo, o bulbo e a parte sacral da medula espinhal. A divisão do mesencéfalo, ou tectal, é formada por fibras que se originam no núcleo de Edinger-Westphal do terceiro par craniano e se dirigem para o gânglio ciliar da órbita. A divisão medular é formada pelos componentes parassimpáticos do sétimo, do nono e do décimo pares cranianos. As fibras do sétimo par craniano, ou nervo facial, formam o nervo corda do tímpano, que inerva os gânglios localizados nas glândulas submaxilares e sublinguais. Formam também o nervo petroso superficial maior, que inerva o gânglio esfenopalatino. Os componentes autônomos do nono par craniano, ou glossofaríngeo, inervam o gânglio óptico. As fibras parassimpáticas pós-ganglionares originadas neste gânglio inervam o esfíncter da íris (músculo constritor da pupila), o músculo ciliar, as glândulas salivares e lacrimais e as glândulas mucosas do nariz, da boca e da faringe. Essas fibras também incluem nervos vasodilatadores para os órgãos mencionados. O décimo par craniano, ou nervo vago, se origina do bulbo e contém fibras pré-ganglionares cuja maioria não faz sinapse até alcançar os numerosos pequenos gânglios localizados diretamente nas vísceras do tórax e do abdome. Na parede intestinal, as fibras vagais terminam em torno das células ganglionares nos plexos de Auerbach e

Meissner. As fibras pré-ganglionares são, portanto, muito longas, enquanto as pós-ganglionares são muito curtas. O nervo vago, além disso, possui um número muito maior de fibras aferentes (mas aparentemente não tem fibras de dor) dos órgãos para o bulbo; os corpos celulares dessas fibras estão localizados principalmente no gânglio nodoso.

A divisão parassimpática sacral é formada por axônios originados de células no segundo, no terceiro e no quarto segmentos da medula sacral, que seguem como fibras pré-ganglionares para formar os nervos pélvicos (*nervi erigentes*). Fazem sinapse nos gânglios terminais localizados na proximidade ou no interior da bexiga, no reto e nos órgãos sexuais. As divisões vagal e sacral fornecem fibras motoras e secretoras para os órgãos torácicos, abdominais e pélvicos, como indicado na Fig. 6.1.

Sistema nervoso entérico. Durante certo tempo sabia-se que a estimulação de determinados núcleos vagais no bulbo, ou de certas fibras no tronco vagal, provocava relaxamento muscular em determinadas regiões do estômago ou intestino, como esfíncteres, em vez da resposta contrátil mais comum e esperada. Em meados da década de 1960, tornou-se claro que o relaxamento do trato digestivo e de outros órgãos viscerais não era necessariamente mediado por estimulação adrenérgica; em vez disso, a liberação de outros transmissores hipotéticos pelos neurônios entéricos localizados nos plexos de Auerbach e Meissner dava origem à hiperpolarização e ao relaxamento da musculatura lisa (Fig. 6.1). Durante os anos seguintes, alguns *peptídios* (i. e., PIV), *nucleotídeos* (ATP) e o *óxido nítrico* (ON) foram considerados transmissores inibitórios do trato digestivo e de outros órgãos viscerais (*ver* Bennett, 1997). A inibição é obtida pela ativação da guanililciclase pelo óxido nítrico, ou pela hiperpolarização mediante a ativação de canais de K^+ . Inibidores específicos de canais de K^+ , como a apamina, ou inibidores do óxido nítrico sintetase podem diferenciar os efeitos inibitórios e sua duração. Observa-se que também são liberados transmissores excitatórios não-colinérgicos, como as taquicininas (p. ex., *substância P*), nas regiões do plexo entérico. A substância P é um transmissor do sistema sensorial aferente, liberada localmente ou de ramos de nervos aferentes ligados aos gânglios intramurais. O sistema entérico não possui uma conexão exclusiva com o SNC. Embora sob a influência dos nervos parassimpáticos pré-ganglionares, a liberação de transmissores é de modo geral dominada por controle local. Espera-se a coordenação entre a contração e o relaxamento em nível local para a regulação das ondas peristálticas intestinais.

Diferenças entre os nervos simpáticos, parassimpáticos e motores. O sistema simpático é distribuído para os efetores em todo o corpo, enquanto a distribuição parassimpática é muito mais limitada. Além disso, as fibras simpáticas se ramificam em maior extensão. A fibra simpática pré-ganglionar pode percorrer uma distância considerável da cadeia simpática e passar através de vários gânglios antes de finalmente fazer sinapse com um neurônio pós-ganglionar; suas terminações também fazem contato com um grande número de neurônios pós-ganglionares. Em alguns gânglios, a proporção entre axônios pré-ganglionares e células ganglionares pode ser de 1:20 ou mais. Assim, é possível ocorrer uma descarga difusa do sistema simpático. Além disso, a inervação simpática se superpõe, de modo que uma célula ganglionar pode ser inervada por várias fibras pré-ganglionares.

O sistema parassimpático, por outro lado, tem seus gânglios terminais muito próximos dos órgãos inervados, ou em seu interior, tendo portanto uma influência mais limitada. Foi sugerida para alguns órgãos uma relação de 1:1 entre o número de fibras pré e pós-ganglionares, mas a proporção entre as fibras vagais pré-ganglionares e as células ganglionares no plexo de Auerbach foi calculada em 1:8.000. Por conseguinte, essa diferenciação entre os dois sistemas não se aplica em todos os locais.

Os corpos celulares dos neurônios motores somáticos se localizam no corno ventral da medula espinhal; o axônio se divide em muitos ramos, cada qual inervando uma única fibra muscular, de modo que mais de 100 fibras musculares podem ser inervadas por um único neurônio motor e formar uma unidade motora. Em cada junção neuromuscular, a terminação axônica perde sua bainha de mielina e forma uma ramificação terminal aposta à superfície especializada da membrana muscular, denominada *placa motora termi-*

nal. As mitocôndrias e um conjunto de vesículas sinápticas se concentram na terminação nervosa. Graças às influências tróficas do nervo, esses núcleos celulares nas células multinucleadas da musculatura esquelética localizados em aposição direta à sinapse adquirem a capacidade de ativar genes específicos que expressam proteínas da sinapse (Hall e Sanes, 1993; Sanes e Lichtman, 1999).

Detalhes da inervação. As terminações das fibras autônomas pós-ganglionares na musculatura lisa e nas glândulas formam um rico plexo ou retículo terminal. O retículo terminal (algumas vezes denominado plexo básico autônomo) é formado pelas ramificações finais das fibras simpáticas pós-ganglionares (adrenérgicas), parassimpáticas (colinérgicas) e aferentes viscerais, todas no interior de uma bainha frequentemente interrompida de células satélites ou células de Schwann. Nessas interrupções são observadas varicosidades com vesículas nas fibras eferentes. Tais varicosidades ocorrem repetidamente, porém em distâncias variadas, ao longo do trajeto das ramificações do axônio.

Há "pontes protoplasmáticas" entre as próprias fibras da musculatura lisa nos pontos de contato entre suas membranas plasmáticas. Acredita-se que elas permitam a condução direta do impulso de uma célula para outra sem necessidade de transmissão química. Essas estruturas foram denominadas *nexos* ou *junções de oclusão* e permitem que as fibras da musculatura lisa funcionem como uma unidade ou sincício.

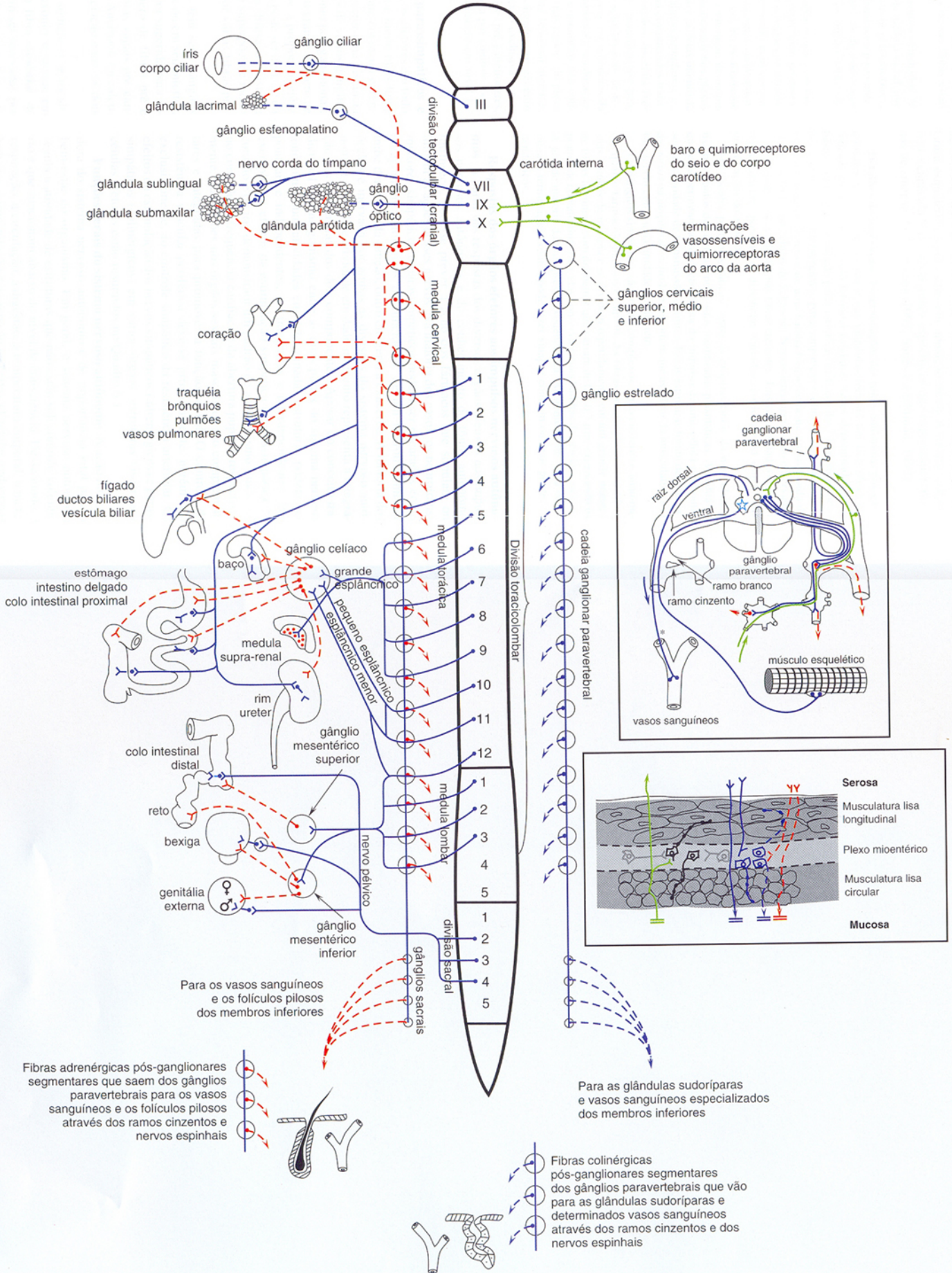
Os gânglios simpáticos são muito complexos, tanto em termos anatômicos quanto farmacológicos (*ver* Cap. 9). As fibras pré-ganglionares perdem suas bainhas de mielina e se dividem repetidamente em um grande número de fibras terminais com diâmetros que variam de 0,1-0,3 μ m; excetuando os pontos de contato sináptico, elas conservam suas bainhas de células satélites. A grande maioria das sinapses é axodendrítica. Aparentemente, uma determinada terminação axônica pode fazer sinapse com um ou mais processos dendríticos.

Respostas dos órgãos efetores aos impulsos nervosos autônomos. A partir das respostas dos diversos órgãos efetores aos impulsos nervosos autônomos e do conhecimento do tônus autônomo intrínseco, pode-se prever a ação dos fármacos que simulam ou inibem as ações desses nervos. Na maioria dos casos, os neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos podem ser encarados como antagonistas fisiológicos ou funcionais. Se um neurotransmissor inibe determinada função, outro em geral a exacerba. A maioria dos órgãos é inervada por ambas as divisões do sistema nervoso autônomo e o nível de atividade em dado momento representa a integração das influências dos dois componentes. Apesar do conceito tradicional de antagonismo entre as duas partes do sistema nervoso autônomo, suas atividades em determinadas estruturas podem ser pontuais e independentes, ou integradas e interdependentes. Por exemplo, os efeitos da estimulação simpática e parassimpática do coração e da íris demonstram um padrão de antagonismo funcional no controle da frequência cardíaca e da abertura pupilar, respectivamente. Suas ações nos órgãos sexuais masculinos são complementares e integradas para promover a função sexual. O controle da resistência vascular periférica deve-se primariamente, porém não exclusivamente, ao controle simpático da resistência arteriolar. Os efeitos da estimulação dos nervos simpáticos (adrenérgicos) e parassimpáticos (colinérgicos) em vários órgãos, estruturas viscerais e células efectoras estão resumidos no Quadro 6.1.

Funções gerais do sistema nervoso autônomo. A ação integradora do sistema nervoso autônomo é de importância vital para o bem-estar do organismo. Em geral, o sistema nervoso autônomo regula a atividade de estruturas que não estão sob controle voluntário e que funcionam abaixo do nível de consciência. Desse modo, a respiração, a circulação, a digestão, a temperatura corporal, o metabolismo, a transpiração e a secreção de certas glândulas endócrinas são regulados, parcial ou inteiramente, pelo sistema nervoso autônomo. Como Claude Bernard (1878-1879), J. N. Langley (1898, 1901) e Walter Cannon (1929, 1932) ressaltaram, a constância do

Fig. 6.1 O sistema nervoso autônomo.

- Representação esquemática dos nervos e órgãos efetores autônomos com base na mediação química dos impulsos nervosos. Azul = colinérgico; vermelho = adrenérgico; verde = aferente visceral; linhas contínuas = pré-ganglionar; linhas interrompidas = pós-ganglionar. No retângulo superior à direita são mostrados maiores detalhes das ramificações das fibras adrenérgicas em qualquer segmento da medula espinal, a via dos nervos aferentes viscerais, a natureza colinérgica das fibras vasodilatadoras nas raízes dorsais dos nervos espinais. O asterisco (*) indica que não se sabe se essas fibras vasodilatadoras são motoras ou sensoriais, ou onde se localizam seus corpos celulares. No retângulo inferior à direita, os nervos vagais pré-ganglionares (azul contínuo) do tronco encefálico fazem sinapse com neurônios tanto excitatórios quanto inibitórios encontrados no plexo mioentérico. A sinapse com um neurônio colinérgico pós-ganglionar (azul tracejado com varicosidades) gera excitação, enquanto as sinapses com neurônios purinérgicos, contendo peptídeo (PIV) ou gerando ON (preto com varicosidades) geram relaxamento. Os nervos sensoriais (verde) que se originam primariamente na camada mucosa enviam sinais aferentes para o SNC, mas muitas vezes se ramificam e fazem sinapses com gânglios nos plexos. Seu transmissor é a substância P ou outras taquicinas. Outros interneurônios (cinza) contêm serotonina e modulam a atividade intrínseca através de sinapses com outros neurônios, causando excitação ou relaxamento (preto). Neurônios colinérgicos, adrenérgicos e outros neurônios peptidérgicos passam através da musculatura lisa circular para fazer sinapse no plexo submucoso ou terminar na camada mucosa, onde seu transmissor pode estimular ou inibir a secreção gastrointestinal.



Quadro 6.1 Respostas dos órgãos efetores aos impulsos dos nervos autônomos

Órgãos efetores	Impulsos adrenérgicos ¹		Impulsos colinérgicos ¹
	TIPO DE RECEPTOR ²	RESPOSTAS ³	RESPOSTAS ³
Olho			
Íris, músculo radial	α_1	Contração (midríase) ++	—
Íris, esfíncter	—	—	Contração (miose) +++
Músculo ciliar	β_2	Relaxamento para visão a distância +	Contração para visão para perto +++
Glândulas lacrimais	α	Secreção +	Secreção +++
Coração⁴			
Nodo SA	β_1, β_2	Aumento da frequência cardíaca ++	Diminuição da frequência cardíaca; parada vagal +++
Átrios	β_1, β_2	Aumento da contratilidade e da velocidade de condução ++	Diminuição da contratilidade e redução da duração do PA ++
Nodo AV	β_1, β_2	Aumento da automaticidade e da velocidade de condução ++	Diminuição da velocidade de condução; bloqueio AV +++
Sistema His-Purkinje	β_1, β_2	Aumento da automaticidade e da velocidade de condução +++	Pouco efeito
Ventrículos	β_1, β_2	Aumento da contratilidade, velocidade de condução, automaticidade e frequência dos marca-passos ventriculares +++	Ligeira diminuição da contratilidade
Arteríolas			
Coronarianas	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Constrição +; dilatação ⁵ ++	Dilatação (constrição com lesão endotelial)
Da pele e mucosa	α_1, α_2	Constrição +++	Dilatação ⁶
Dos músculos esqueléticos	$\alpha; \beta_2$	Constrição ++; dilatação ^{5,7} ++	Dilatação ⁸ ++
Cerebrais	α_1	Constrição (leve)	Dilatação ⁶
Pulmonares	$\alpha_1; \beta_2$	Constrição +; dilatação ⁵	Dilatação ⁶
Dos órgãos abdominais	$\alpha_1; \beta_2$	Constrição +++; dilatação ⁷ +	—
Das glândulas salivares	α_1, α_2	Constrição +++	Dilatação ++
Renais	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Constrição +++; dilatação ⁷ +	—
Veias (sistêmicas)	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Constrição ++; dilatação ++	—
Pulmão			
Musculatura traqueal e brônquica	β_2	Relaxamento +	Contração ++
Glândulas brônquicas	$\alpha_1; \beta_2$	Diminuição da secreção; aumento da secreção	Estimulação +++
Estômago			
Motilidade e tônus	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Diminuição (geralmente) ⁹ +	Aumento ⁹ +++
Esfíncteres	α_1	Contração (geralmente) +	Relaxamento (geralmente) +
Secreção	—	Inibição (?)	Estimulação +++
Intestino			
Motilidade e tônus	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Diminuição ⁹ +	Aumento ⁹ +++
Esfíncteres	α_1	Contração (geralmente) +	Relaxamento (geralmente) +
Secreção	α_2	Inibição	Estimulação ++
Vesícula e ductos biliares	β_2	Relaxamento +	Contração +
Rim			
Secreção de renina	$\alpha_1; \beta_1$	Diminuição +; aumento ++	—
Bexiga			
Detrusor	β_2	Relaxamento (geralmente) +	Contração +++
Trígono e esfíncter	α_1	Contração ++	Relaxamento +
Ureter			
Motilidade e tônus	α_1	Aumento	Aumento (?)
Útero	$\alpha_1; \beta_2$	Grávido: contração (α_1); relaxamento (β_2). Não-grávido: relaxamento (β_2)	Variável ¹⁰
Órgãos sexuais masculinos	α_1	Ejaculação ++	Ereção +++
Pele			
Músculos pilomotores	α_1	Contração ++	—
Glândulas sudoríparas	α_1	Secreção localizada ¹¹ +	Secreção generalizada +++
Cápsula esplênica	$\alpha_1; \beta_2$	Contração +++; relaxamento +	—

(continua)

Quadro 6.1 Respostas dos órgãos efetores aos impulsos dos nervos autônomos (continuação)

Órgãos efetores	Impulsos adrenérgicos ¹		Impulsos colinérgicos ¹
	TIPO DE RECEPTOR ²	RESPOSTAS ³	RESPOSTAS ³
Medula supra-renal		—	Secreção de epinefrina e norepinefrina (primariamente nicotínica e secundariamente muscarínica)
Músculo esquelético	β_2	Aumento da contratilidade; glicogenólise; captação de K^+	—
Fígado	$\alpha_1; \beta_2$	Glicogenólise e gliconeogênese ¹² + + +	—
Pâncreas			
Ácinos	α	Diminuição da secreção +	Secreção + +
Ilhotas (células β)	α_2	Diminuição da secreção + + +	—
	β_2	Aumento da secreção +	—
Adipócitos	$\alpha_2; \beta_1, \beta_2, \beta_3$	Lipólise ¹² + + + (termogênese); inibição da lipólise	—
Glândulas salivares	α_1	Secreção de água e K^+ +	Secreção de água e K^+ + + +
	β	Secreção de amilase +	—
Glândulas nasofaríngeas		—	Secreção + +
Glândula pineal	β	Síntese de melatonina	—
Hipófise posterior	β_1	Secreção de hormônio antidiurético	—

¹ As classes anatómicas das fibras nervosas adrenérgicas e colinérgicas estão representadas na Fig. 6.1 em vermelho e azul, respectivamente. O travessão significa que não há inervação funcional conhecida. Os subtipos dos receptores muscarínicos da acetilcolina não estão indicados; a maioria das glândulas e dos músculos lisos parece conter vários subtipos, sendo M_3 o dominante, enquanto o coração contém mais receptores muscarínicos M_2 (ver Cap. 7 e Caulfield e Birdsall, 1998).

² Onde não há indicações do subtipo, sua natureza não foi determinada de modo inequívoco.

³ As respostas são representadas de 1+ a 3+ para dar uma indicação aproximada da importância da atividade nervosa adrenérgica e colinérgica no controle dos diversos órgãos e funções listados.

⁴ Os receptores adrenérgicos β_1 predominam no coração humano, mas evidências indicam o envolvimento de receptores β_2 na regulação cardíaca.

⁵ A dilatação predomina *in situ* devido a fenômenos metabólicos auto-reguladores.

⁶ A vasodilatação colinérgica nesses locais tem importância fisiológica questionável.

⁷ Na faixa habitual de concentração de epinefrina liberada, circulante, a resposta dos receptores β (vasodilatação) predomina nos vasos da musculatura esquelética e hepáticos; a resposta dos receptores α (vasoconstrição) predomina nos vasos de outros órgãos abdominais. Os vasos renais e mesentéricos também contêm receptores dopaminérgicos específicos cuja ativação causa dilatação (ver revisão de Goldberg *et al.*, 1978).

⁸ O sistema simpático colinérgico causa vasodilatação na musculatura esquelética, porém ela não está envolvida na maioria das respostas fisiológicas.

⁹ Embora as fibras adrenérgicas terminem em receptores inibitórios β nas fibras da musculatura lisa e em receptores inibitórios α nas células parassimpáticas colinérgicas (excitatórias) ganglionares do plexo de Auerbach, a resposta inibitória primária é mediada pelos neurônios entéricos através de óxido nítrico, receptores purinérgicos e receptores peptídicos.

¹⁰ As respostas uterinas dependem da época do ciclo menstrual, da quantidade de estrogênio e progesterona circulantes e de outros fatores.

¹¹ Palmas das mãos e alguns outros locais ("sudorese adrenérgica").

¹² Há uma variação importante entre as espécies do tipo de receptor que medeia certas respostas metabólicas. O receptor β_3 humano foi clonado, mas seu papel na lipólise e/ou termogênese nos adipócitos humanos não foi esclarecido. Os receptores β também podem inibir a liberação de leptina pelo tecido adiposo.

ambiente interno do organismo é controlada em grande parte pelo sistema nervoso vegetativo ou autônomo.

O sistema simpático e a medula supra-renal associada não são essenciais à vida em um ambiente controlado. No entanto, sob estresse, a ausência das funções simpático-supra-renais se torna evidente. A temperatura corporal não pode ser regulada diante da variação da temperatura ambiental; a glicemia não aumenta em resposta a uma necessidade urgente; faltam respostas compensatórias vasculares a hemorragias, privação de oxigênio, excitação e exercício; a resistência à fadiga diminui; os componentes simpáticos das reações instintivas ao ambiente externo se perdem; e percebem-se outras graves deficiências das forças protetoras do corpo.

O sistema simpático está normalmente em atividade contínua; o grau de atividade varia a cada momento e para cada órgão. Desse modo são realizados os ajustes a um ambiente com alterações constantes. O sistema simpático-supra-renal também pode gerar uma descarga como um todo, como ocorre particularmente durante a raiva ou o medo, quando estruturas de inervação simpática são alteradas simultaneamente em todo o corpo. A frequência cardíaca aumenta; a pressão arterial sobe; o baço libera eritrócitos para a circulação (em

algumas espécies); o fluxo sanguíneo é desviado da pele e da região esplâncnica para a musculatura esquelética; aumenta a glicemia; os brônquios e as pupilas dilatam; e, como um todo, o organismo fica mais bem preparado para "lutar ou fugir". Muitos desses efeitos resultam primariamente das, ou são reforçados pelas, ações da norepinefrina secretada pela medula supra-renal (ver adiante). Além disso, os centros superiores do cérebro recebem sinais para facilitar respostas intencionais ou para registrar o evento na memória.

O sistema parassimpático está organizado principalmente para produzir descargas pontuais e localizadas. Embora primariamente referente à conservação da energia e à manutenção da função orgânica durante períodos de atividade mínima, sua eliminação não é compatível com a vida. A secção do vago, por exemplo, logo dá origem a uma infecção pulmonar pela incapacidade de remoção pelos cílios das substâncias irritantes do trato respiratório. O sistema parassimpático reduz a frequência cardíaca, diminui a pressão arterial, estimula os movimentos e as secreções digestivas, ajuda na absorção de nutrientes, protege a retina do excesso de luminosidade, esvazia a bexiga e o reto. Muitas respostas parassimpáticas são de natureza rápida e reflexa.

NEUROTRANSMISSÃO

Os impulsos nervosos produzem respostas nos músculos lisos, cardíacos e esqueléticos, nas glândulas exócrinas e nos neurônios pós-sinápticos, mediante a liberação de neurotransmissores químicos específicos. As etapas envolvidas e suas evidências são apresentadas com algum detalhe porque o conceito de mediação química dos impulsos nervosos afeta profundamente nosso conhecimento sobre os mecanismos de ação dos fármacos nesses locais.

Aspectos históricos

A primeira proposta mais concreta de um mecanismo neuro-humoral foi feita logo no início do século XX. Lewandowsky (1898) e Langley (1901) observaram, independentemente, a semelhança entre os efeitos das injeções de extratos de glândula supra-renal e a estimulação dos nervos simpáticos. Poucos anos mais tarde, em 1905, T. R. Elliott, ainda estudando com Langley em Cambridge, Inglaterra, ampliou essas observações e afirmou que os impulsos nervosos simpáticos liberariam quantidades mínimas de uma substância semelhante à epinefrina em contato direto com as células efetoras. Ele considerou essa substância como a etapa química do processo de transmissão e também observou que, muito após a degeneração dos nervos simpáticos, os órgãos efetores ainda respondiam de modo típico ao hormônio da medula supra-renal. Em 1905, Langley sugeriu que as células efetoras possuíam "substâncias receptoras" excitatórias e inibitórias, e que a resposta à epinefrina dependia do tipo de substância presente. Em 1907, Dixon ficou tão impressionado pela correspondência entre os efeitos do alcaloide muscarina e as respostas à estimulação vagal que propôs a importante idéia de que o vago liberaria uma substância tipo muscarina, que agiria como transmissor químico de seus impulsos. No mesmo ano, Reid Hunt descreveu as ações da ACh e de outros ésteres da colina. Em 1914, Dale pesquisou exaustivamente as propriedades farmacológicas da ACh junto com outros ésteres da colina e diferenciou suas ações nicotínicas e muscarínicas. Ele ficou tão intrigado com a acentuada fidelidade com que esse fármaco reproduzia as respostas à estimulação dos nervos parassimpáticos, que cunhou o termo *parassimpaticomimético* para caracterizar seus efeitos. Dale também observou a curta duração da ação dessa substância e propôs que uma esterase nos tecidos degradaria rapidamente a ACh em ácido acético e colina, interrompendo assim sua ação.

Os estudos de Otto Loewi, iniciados em 1921, forneceram a primeira evidência direta da mediação química dos impulsos nervosos pela liberação de agentes químicos específicos. Loewi estimulou o nervo vago do coração de uma rã perfundido (doadora) e permitiu que o líquido da perfusão fizesse contato com o coração de outra rã (receptora) utilizado como objeto do teste. O coração receptor respondeu, após um breve intervalo, do mesmo modo que o coração doador. Ficou assim evidente que foi liberada uma substância do primeiro órgão que lentificou a frequência do segundo. Loewi denominou tal substância de *Vagusstoff* ("substância do vago"; parassimpática); subsequentemente, Loewi e Navratil (1926) apresentaram evidências para identificá-la como ACh. Loewi também descobriu que uma substância aceleradora, semelhante à epinefrina e denominada *Acceleranstoff*, era liberada no líquido de perfusão no verão, quando a ação das fibras simpáticas do vago da rã, um nervo misto, predominava sobre a das fibras inibitórias. As descobertas de Loewi acabaram sendo confirmadas e universalmente aceitas. As evidências de que a substância cardíaca do vago também é a ACh nos mamíferos foram obtidas em 1933 por Feldberg e Klayer.

Além do papel da ACh como transmissor de todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e de algumas poucas fibras simpáticas pós-ganglionares, demonstrou-se que essa substância exerce função de transmissor em três outras classes de nervos: fibras pré-ganglionares do sistema simpático e parassimpático, nervos motores da musculatura esquelética e certos neurônios no SNC.

No mesmo ano da descoberta de Loewi, Cannon e Uridil (1921) descreveram que a estimulação dos nervos simpáticos do fígado levou à liberação de uma substância semelhante à epinefrina que aumentava a pressão arterial e a frequência cardíaca. Experimentos subsequentes estabeleceram firmemente que essa substância é o mediador químico liberado pelos impulsos nervosos simpáticos nas junções neuroefetoras. Cannon denominou a substância de "simpatina". Em muitas de suas propriedades farmacológicas e químicas, a "simpatina" se assemelhava bastante à epinefrina, mas também diferia em aspectos importantes. Já em 1910, Barger e Dale observaram que

os efeitos da estimulação de nervos simpáticos eram reproduzidos com mais fidelidade pela injeção de aminas primárias simpaticomiméticas que pela epinefrina ou por outras aminas secundárias. A possibilidade de que a epinefrina desmetilada (norepinefrina) pudesse ser a "simpatina" já fora reiteradamente proposta, porém as evidências definitivas de seu papel de mediador nervoso simpático não foram obtidas até o desenvolvimento de testes específicos para a determinação das aminas simpaticomiméticas nos extratos de tecidos e líquidos corporais. Em 1946, von Euler observou que a substância simpaticomimética em extratos altamente purificados de nervo esplênico bovino se assemelhava à norepinefrina em todos os critérios utilizados. A norepinefrina é a substância simpaticomimética predominante nos nervos simpáticos pós-ganglionares dos mamíferos e é o mediador adrenérgico liberado por sua estimulação (ver von Euler, 1972). A norepinefrina, seu precursor imediato, a dopamina e a epinefrina também são neurotransmissores no SNC (ver Cap. 12).

Evidências da transmissão neuro-humoral

O conceito de transmissão neuro-humoral, ou neurotransmissão química, foi desenvolvido inicialmente para explicar as observações relacionadas com a transmissão dos impulsos das fibras autônomas pós-ganglionares para as células efetoras. As linhas gerais de evidências que corroboram o conceito incluem (1) a demonstração da presença de um composto com atividade fisiológica e de suas enzimas biossintéticas nos locais apropriados; (2) a recuperação do composto do líquido de perfusão de uma estrutura innervada durante períodos de estimulação do nervo, mas não (ou em quantidades muito reduzidas) na ausência de estimulação; (3) a demonstração de que o composto é capaz de produzir respostas idênticas àquelas ao estímulo nervoso; e (4) a demonstração de que as respostas à estimulação nervosa e ao composto administrado são modificadas do mesmo modo por diversos fármacos, geralmente antagonistas competitivos.

A transmissão química, em vez de elétrica, nos gânglios autônomos e na junção neuromuscular da musculatura esquelética não foi globalmente aceita durante um período considerável, porque as técnicas eram limitadas quanto a tempo e resolução química. As técnicas de registro intracelular e aplicação microiontoforética de fármacos, assim como os testes analíticos sensíveis, superaram tais limitações.

Acreditava-se anteriormente que a neurotransmissão nos sistemas nervosos periférico e central ocorria de acordo com a hipótese de que cada neurônio contém apenas uma substância transmissora. No entanto, foram observados nas terminações nervosas peptídios como encefalina, substância P, neuropeptídeo Y, PIV e somatostatina; purinas como ATP ou adenosina; e pequenas moléculas como o óxido nítrico. Estas substâncias podem despolarizar ou hiperpolarizar as terminações nervosas ou as células pós-sinápticas. Além disso, os resultados de estudos histoquímicos, imunocitoquímicos e auto-radiográficos demonstraram que há uma ou mais dessas substâncias nos mesmos neurônios que contêm uma das aminas biogênicas neurotransmissoras clássicas (Bartfai *et al.*, 1988; Lundberg *et al.*, 1996). Por exemplo, as encefalinas são encontradas nos neurônios simpáticos pós-ganglionares e nas células cromafínicas da medula supra-renal. O PIV se localiza seletivamente nos neurônios colinérgicos periféricos que innervam as glândulas exócrinas, e o neuropeptídeo Y é encontrado nas terminações nervosas simpáticas. Tais observações sugerem que, em muitos casos, a transmissão sináptica pode ser mediada pela liberação de mais de um neurotransmissor (ver adiante).

Etapas envolvidas na neurotransmissão

A sequência de eventos envolvidos na neurotransmissão tem particular importância farmacológica, já que as ações da maior parte dos fármacos modulam cada etapa. O termo *condução* é reservado para a passagem de um impulso ao longo de um axônio ou fibra muscular; *transmissão* se refere à passagem de um impulso através de uma sinapse ou uma junção neuroefetora. Com exceção dos anestésicos locais, pouquíssimos fármacos modificam a condução axônica em doses terapêuticas. Por conseguinte, este processo é descrito apenas resumidamente.

Condução axônica. O conhecimento atual sobre a condução axônica está amplamente alicerçado nas pesquisas de Hodgkin e Huxley (1952).

Em repouso, o interior de um axônio típico de mamíferos tem aproximadamente 70 mV negativos com relação ao exterior. O potencial de repouso é fundamentalmente um potencial de difusão, baseado principalmente na concentração 40 vezes maior de K^+ no axoplasma em comparação com o líquido extracelular e na permeabilidade relativamente alta da membrana axônica em repouso a esse íon. O Na^+ e o Cl^- estão presentes em concentrações maiores no líquido extracelular do que no axoplasma, mas a membrana axônica em repouso é consideravelmente menos permeável a esses íons; por conseguinte, sua contribuição para o potencial em repouso é pequena. Esses gradientes iônicos são mantidos pelo transporte ativo com gasto de energia, ou mecanismo de bomba, que envolve uma adenosina trifosfatase (ATPase) ativada por Na^+ no interior e por K^+ na superfície externa da membrana (ver Hille 1992; Hille *et al.*, 1999a).

Em resposta à despolarização até o nível do limiar, é iniciado um potencial de ação ou um impulso nervoso em um local na membrana. O potencial de ação tem duas fases. Após uma pequena corrente de abertura resultante da despolarização induzir a conformação aberta do canal, a fase inicial ocorre pelo rápido aumento da permeabilidade ao Na^+ através de canais de voltagem sensíveis ao Na^+ . O resultado é um movimento de Na^+ para o interior e uma rápida despolarização a partir do potencial de repouso, que continua até um disparo positivo. A segunda fase é consequência da rápida inativação do canal de Na^+ e da abertura tardia do canal de K^+ , que permite a saída de K^+ para interromper a despolarização. A inativação parece envolver uma alteração da conformação sensível à voltagem, em que uma alça de um peptídeo hidrofóbico oclui fisicamente a abertura do canal no lado do citoplasma. Embora não tenham importância na condução axônica, os canais de Ca^{2+} em outros tecidos (p. ex., coração) contribuem para o potencial de ação prolongando a despolarização através da entrada de Ca^{2+} . Este influxo de Ca^{2+} também serve como estímulo para iniciar reações intracelulares (Hille, 1992; Catterall, 2000).

As correntes iônicas transmembrana produzem circuitos de correntes locais em torno do axônio. Em virtude dessas alterações localizadas no potencial de membrana, são ativados os canais em repouso adjacentes no axônio, ocorrendo a excitação de uma área próxima da membrana axônica, o que promove a propagação do potencial de ação sem decréscimo ao longo do axônio. A região que sofreu despolarização permanece momentaneamente em estado refratário. Nas fibras mielinizadas, as alterações da permeabilidade ocorrem apenas nos nodos de Ranvier, causando assim um tipo rapidamente progressivo de condução alternante ou saltatória. O veneno do baiacu, uma tetrodotoxina, e um congêneres direto encontrado em alguns mariscos, uma saxitoxina, bloqueiam seletivamente a condução axônica; essas substâncias exercem tal efeito bloqueando os canais de Na^+ sensíveis à voltagem e impedindo o aumento da permeabilidade ao Na^+ associado à fase crescente do potencial de ação. Em contraste, a batracotoxina, um alcalóide esteróide extremamente potente secretado por um sapo sul-americano, provoca paralisia pelo aumento seletivo da permeabilidade do canal de Na^+ ao Na^+ , o que induz uma despolarização persistente. As toxinas dos escorpiões são peptídios que também causam despolarização persistente, mas o fazem pela inibição do processo de inativação (ver Catterall, 2000). Os canais de Na^+ e Ca^{2+} serão discutidos com mais detalhes nos Caps. 15, 32 e 35.

Transmissão juncional. A chegada do potencial de ação nas terminações axônicas inicia uma série de eventos que desencadeiam a transmissão de um impulso nervoso excitatório ou inibitório através da sinapse ou da junção neuroefetora. Tais eventos, esquematizados na Fig. 6.2, são os seguintes:

1. **Armazenamento e liberação do transmissor.** Os neurotransmissores não-peptídios (pequenas moléculas) são sintetizados em grande parte na região das terminações axônicas e armazenados nesse local em vesículas sinápticas. Os neurotransmissores peptídios (ou peptídios precursores) se encontram nas vesículas de grandes núcleos densos transportadas ao longo do axônio a partir do seu lugar de síntese no corpo celular. Em repouso, há uma lenta liberação contínua de *quanta* isolados do transmissor, o que resulta em respostas elétricas na membrana pós-juncional (potenciais miniaturas da placa terminal ou pmpt) associadas à manutenção da capacidade de resposta fisiológica do órgão efector (ver Katz, 1969). Um baixo nível de atividade espontânea no interior das unidades motoras dos músculos esqueléticos é particularmente importante, já que os músculos esqueléticos não possuem tônus intrínseco. O potencial de ação provoca a liberação simultânea de várias centenas de *quanta*

do neurotransmissor. A despolarização da terminação axônica desencadeia este processo; uma etapa crítica na maioria das terminações nervosas, mas não em todas, é o influxo de Ca^{2+} , que entra no citoplasma do axônio e promove a fusão entre a membrana axoplasmática e as vesículas adjacentes (ver Meir *et al.*, 1999; Hille *et al.*, 1999a). O conteúdo das vesículas, incluindo as enzimas e outras proteínas, é então liberado para o exterior por um processo denominado *exocitose*. As vesículas sinápticas podem sofrer exocitose total com fusão completa e endocitose subsequente, ou formar um poro transitório que se fecha imediatamente após a liberação do neurotransmissor (Murthy e Stevens, 1998).

O compartimento pré-sináptico pode ser encarado como uma unidade autônoma contendo os componentes necessários para acoplamento das vesículas, exocitose, endocitose, reciclagem da membrana e recuperação do neurotransmissor (Fernandez-Chacon e Südhof, 1999; Lin e Scheller, 1997).

As vesículas sinápticas se agrupam em áreas descontínuas subjacentes à membrana sináptica, denominadas *zonas ativas*; freqüentemente encontram-se alinhadas nas extremidades das pregas pós-sinápticas. São encontradas cerca de 20-40 proteínas na vesícula desempenhando diferentes papéis como transportadores ou proteínas de tráfego. O transporte de neurotransmissores para o interior das vesículas é dirigido por um gradiente eletroquímico gerado pela bomba de prótons vacuolar.

A função das proteínas de tráfego é menos compreendida, mas a proteína vesiculosa sinaptobrevina (VAMP) reúne as proteínas SNAP-25 e syntaxina 1 da membrana plasmática para formar um complexo nuclear que inicia ou dirige o processo de fusão da vesícula com a membrana plasmática. O desencadeamento da exocitose em submilissegundos pelo Ca^{2+} parece ser mediado por outra família de proteínas, as sinaptotagminas.

Uma família de proteínas GTP de ligação, a família Rab 3, regula o processo de fusão e a mobilização da vesícula através da hidrólise e da GTP. Várias outras proteínas reguladoras com funções menos definidas, sinapsina, sinaptofisina e sinaptogirina, também desempenham um papel na fusão e na exocitose. Isto também ocorre com famílias de proteínas, como a RIM e a neurexina, encontradas nas zonas ativas da membrana plasmática. Muitas das proteínas de tráfego são homólogas às utilizadas no transporte vesicular em leveduras.

Nos últimos 30 anos, foi identificada uma ampla gama de receptores pré-sinápticos que controlam a liberação de neurotransmissores e a força sináptica (Langer, 1997; MacDermott *et al.*, 1999; von Kugelgen *et al.*, 1999). Sua diversidade é quase igual à dos receptores pós-sinápticos e têm a capacidade de ser inibitórios ou excitatórios. Esses receptores podem influenciar a liberação de outros transmissores dos neurônios adjacentes, ou na verdade fazer um *feedback* para influenciar a liberação subsequente pelo mesmo neurônio. Os últimos receptores são denominados *auto-receptores*.

Por exemplo, a norepinefrina pode interagir com um receptor α_2 -adrenérgico pré-sináptico para inibir a liberação da norepinefrina através da mediação neural. O mesmo subtipo de receptor α_2 -adrenérgico inibe a liberação de ACh dos neurônios colinérgicos. Os receptores pré-sinápticos muscarínicos medeiam a inibição da liberação estimulada da acetilcolina (Wessler, 1992) e também influenciam a liberação de norepinefrina no miocárdio e nos vasos sanguíneos. Os receptores pré-sinápticos nicotínicos aumentam a liberação de transmissor nos neurônios motores (Bowman *et al.*, 1990) e em diversas outras sinapses centrais e periféricas (MacDermott *et al.*, 1999).

Demonstrou-se que a adenosina, a dopamina, o glutamato, o GABA, as prostaglandinas e encefalinas influenciam a liberação neural de vários neurotransmissores. Os receptores desses agentes exercem seus efeitos moduladores em parte pela alteração da função dos canais iônicos pré-juncionais (Tsien *et al.*, 1988; Miller, 1998). São encontrados vários canais iônicos que controlam diretamente a liberação de transmissores nas terminações pré-sinápticas (Meir *et al.*, 1999).

2. **Associação do transmissor com os receptores pós-juncionais e produção do potencial pós-juncional.** O transmissor se difunde pela fenda sináptica ou juncional e se combina com receptores especializados na membrana pós-juncional, o que costuma levar a um aumento localizado da permeabilidade iônica ou condutância da membrana. Com algumas exceções, que serão mencionadas adiante, podem ocorrer 3 tipos de alterações na permeabilidade: (1) aumento

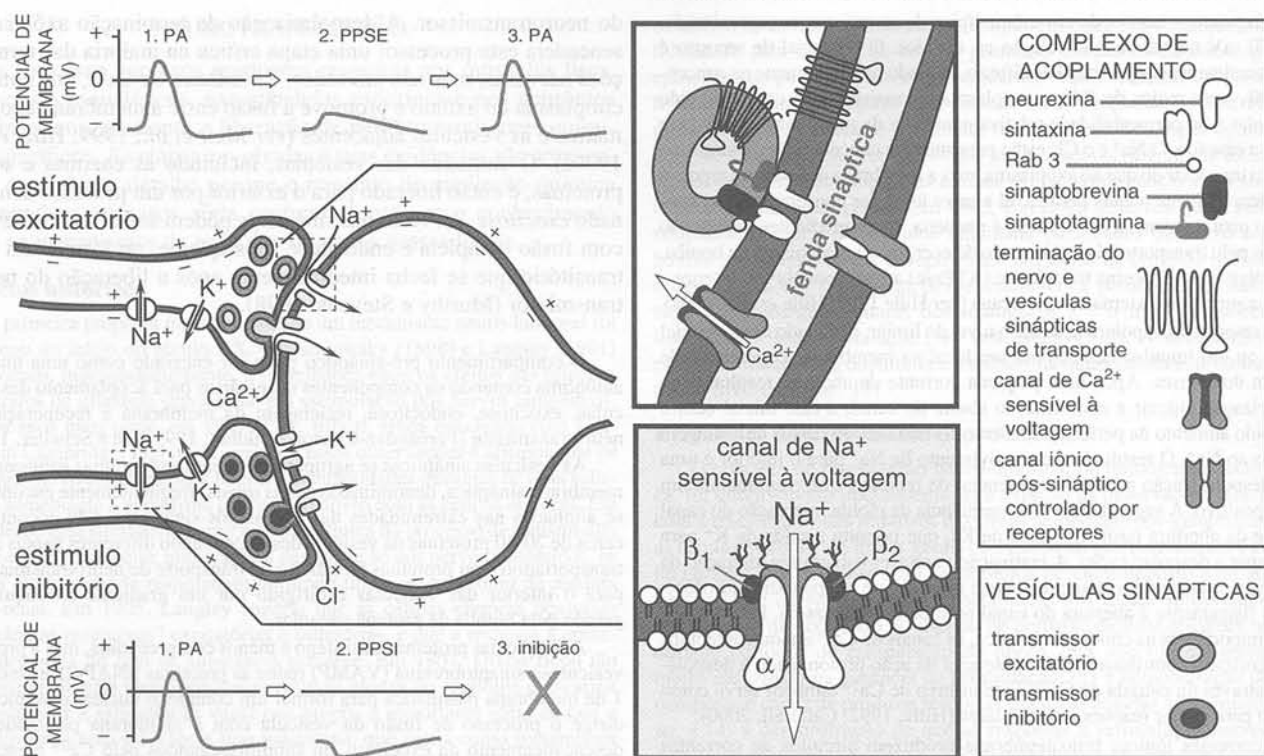


Fig. 6.2 Etapas envolvidas na neurotransmissão excitatória e inibitória.

1. O potencial de ação (PA) do nervo é uma reversão transitória da carga autopropagada na membrana do axônio. (O potencial interno, E_p , vai de um valor negativo através do potencial zero para um valor ligeiramente positivo, primariamente por aumentos da permeabilidade ao Na^+ , e a seguir volta aos valores de repouso pelo aumento da permeabilidade ao K^+ .) Quando o potencial de ação chega à terminação pré-sináptica, inicia a liberação do transmissor excitatório ou inibitório. A despolarização na terminação do nervo e a entrada de Ca^{2+} iniciam o acoplamento e a seguir a fusão da vesícula sináptica com a membrana da terminação nervosa. São mostradas vesículas acopladas e fundidas. 2. A associação do transmissor excitatório com os receptores pós-sinápticos produz uma despolarização local, o potencial pós-sináptico excitatório (PPSE), pelo aumento da permeabilidade aos cátions, mais especificamente ao Na^+ . Os transmissores inibitórios causam um aumento seletivo ao K^+ e ao Cl^- , levando a uma hiperpolarização localizada, o potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). 3. O PPSE inicia um PA conduzido no neurônio pós-sináptico; no entanto, isso pode ser evitado pela hiperpolarização induzida por um PPSI simultâneo. O transmissor é dissipado por diluição enzimática, captação na terminação pré-sináptica ou nas células gliais adjacentes, ou por difusão. (Modificado de Eccles, 1964, 1973; Katz, 1966; Catterall, 1992; Jann e Südhof, 1994.)

generalizado na permeabilidade aos cátions (especialmente ao Na^+ , mas ocasionalmente ao Ca^{2+}) levando a uma despolarização localizada da membrana, i. e., um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE); (2) aumento seletivo da permeabilidade aos ânions, geralmente Cl^- , levando a uma estabilização ou hiperpolarização da membrana, constituindo um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI); ou (3) aumento da permeabilidade ao K^+ . Como o gradiente de K^+ é para fora da célula, ocorre hiperpolarização e estabilização do potencial de membrana (um PPSI).

Deve-se ressaltar que as alterações de potencial associadas ao PPSE e ao PPSI na maioria dos locais são o resultado do fluxo passivo de íons ao longo de seu gradiente de concentração. As alterações da permeabilidade do canal que causam esse potencial são reguladas especificamente por receptores pós-juncionais especializados do neurotransmissor que inicia a resposta (ver Cap. 12 e o restante desta seção). Estes receptores podem estar agrupados na superfície da célula efetora, como observado nas junções neuromusculares da musculatura esquelética, e em outras sinapses diferentes, ou distribuídos de modo mais uniforme, como observado na musculatura lisa.

Com o uso de microeletrodos formando lacres de alta resistência na superfície das células, é possível registrar eventos elétricos associados a um canal específico para um único neurotransmissor (ver Hille, 1992). Diante do neurotransmissor apropriado, o canal se abre rapidamente até um estado de

alta condutância, permanece aberto durante cerca de um milissegundo e a seguir se fecha. Uma onda de pulso quadrada e curta é observada como resultado da abertura e do fechamento do canal. O somatório desses eventos microscópicos dá origem ao PPSE. A resposta medida a um neurotransmissor está geralmente associada à frequência das aberturas, em vez de sua extensão ou duração. Os canais iônicos de alta condutância controlados pelo ligante geralmente permitem a passagem de Na^+ ou Cl^- ; o K^+ e o Ca^{2+} estão envolvidos com menor frequência. Os canais controlados pelo ligante citados anteriormente pertencem a uma grande superfamília de proteínas receptoras inotrópicas, incluindo receptores nicotínicos, de glutamato, certos receptores da serotonina (5-HT₃) e das purinas, que conduzem principalmente Na^+ , causam despolarização e são excitatórios; e os receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA) e da glicina, que conduzem Cl^- , causam hiperpolarização e são inibitórios. Os receptores nicotínicos, de GABA, glicina e 5-HT₃ estão intimamente relacionados, enquanto os receptores inotrópicos de glutamato e purinas possuem estruturas diferentes (Karlin e Akabas, 1995). Os neurotransmissores também podem modular indiretamente a permeabilidade dos canais de K^+ e Ca^{2+} , casos em que o receptor e o canal são proteínas diferentes e as informações são transmitidas de uma para outra por uma proteína G (ver Cap. 2). Outros receptores de neurotransmissores agem influenciando a síntese de segundos mensageiros intracelulares e não causam necessariamente alteração no potencial da membrana. Os exemplos mais amplamente documentados da regulação de receptores com sistemas de segundos mensageiros são a ativação e a inibição da adenilciclase e o aumento das concentrações intracelulares de Ca^{2+} , resultante da liberação do íon pelo trifosfato de inositol a partir de depósitos internos (ver Cap. 2).

3. Início da atividade pós-juncional. Se um PPSE ultrapassar o valor de determinado limiar, ele desencadeia a propagação de um potencial de ação em um neurônio pós-sináptico, ou um potencial de ação muscular no músculo esquelético ou cardíaco pela ativação de canais sensíveis à voltagem nas adjacências imediatas. Em certos tipos de músculo liso, nos quais a propagação do impulso é mínima, um PPSE pode aumentar a frequência de despolarização espontânea, efetuar a liberação de Ca^{2+} e aumentar o tônus muscular; nas células glandulares, o PPSE desencadeia a secreção pela mobilização de Ca^{2+} . O PPSI, encontrado nos neurônios e na musculatura lisa, porém não na musculatura esquelética, tenderá a contrapor-se aos potenciais excitatórios desencadeados simultaneamente por outras fontes neuronais. O somatório de todos os potenciais irá determinar se o resultado será um impulso propagado ou uma resposta.

4. Destruição ou inativação do transmissor. Quando os impulsos podem ser transmitidos através das junções em frequências de até várias centenas por segundo, evidentemente deve haver meios eficientes de inativar o transmissor após cada impulso. Nas sinapses colinérgicas envolvidas na neurotransmissão rápida, existem concentrações altas e localizadas de acetilcolinesterase (AChE) para esse fim. Com a inibição da AChE, a remoção do transmissor é feita principalmente por difusão, casos em que os efeitos da ACh liberada são potencializados e prolongados.

A rápida interrupção dos receptores adrenérgicos ocorre por uma associação de difusão simples e captação pelas terminações axônicas da maior parte da norepinefrina liberada (ver Iversen, 1975). A interrupção da ação dos aminoácidos transmissores resulta de seu transporte ativo para os neurônios e as células gliais adjacentes. Os neurotransmissores peptídicos são hidrolisados por várias peptidases e eliminados por difusão; não foram demonstrados mecanismos específicos de captação dessas substâncias.

5. Funções não-eletrogênicas. A liberação contínua dos quantas de neurotransmissores em quantidades insuficientes para produzir uma resposta pós-juncional é provavelmente importante para o controle transjuncional da ação do neurotransmissor. A atividade e a renovação das enzimas envolvidas na síntese e na inativação dos neurotransmissores, a densidade dos receptores pré e pós-sinápticos e outras características das sinapses provavelmente são controladas pelas ações tróficas dos neurotransmissores ou por outros fatores tróficos liberados pelo neurônio ou pelas células-alvo (Reichardt e Farinas, 1997; Sanes e Lichtman, 1999).

Transmissão colinérgica

Duas enzimas, a colina acetiltransferase e a AChE, estão envolvidas na síntese e na degradação da acetilcolina, respectivamente.

Colina acetiltransferase. A colina acetiltransferase catalisa a etapa final da síntese da ACh — a acetilação da colina com a acetil coenzima A (CoA; ver Wu e Hersh, 1994; Parsons *et al.*, 1993). A estrutura primária da colina acetiltransferase foi determinada por clonagem molecular e sua localização imunocitoquímica foi comprovadamente útil para a identificação dos axônios e corpos celulares colinérgicos.

A acetil CoA dessa reação é derivada do piruvato através da reação em várias etapas da desidrogenase do piruvato, ou é sintetizada pela tiocinase do acetato, que catalisa a reação do acetato com o trifosfato de adenosina (ATP) para formar aciladenilato ligado à enzima (acetil AMP). Na presença de CoA, ocorre transacetilação e síntese de acetil CoA.

A colina acetiltransferase, assim como outros constituintes protéicos dos neurônios, é sintetizada no pericáron, sendo a seguir transportada ao longo de toda a extensão do axônio até sua terminação. As terminações axônicas contêm um grande número de mitocôndrias, nas quais a acetil CoA é sintetizada. A colina é retirada do líquido extracelular para o axoplasma por transporte ativo. A etapa final da síntese ocorre no citoplasma, após a qual a maior parte de ACh é sequestrada para o interior das vesículas sinápticas.

Embora existam inibidores da colina acetiltransferase com potência moderada, eles não possuem utilidade terapêutica, em parte porque a captação da colina é a etapa limitante da biossíntese da ACh.

Transporte da colina. O transporte da colina a partir do plasma para os neurônios é realizado por diferentes sistemas de transporte de alta e baixa afinidade. O sistema de alta afinidade ($K_m = 1-5 \mu\text{M}$) é exclusivo dos neurônios colinérgicos, depende de Na^+ extracelular e é inibido pelo hemicolínio. As concentrações plasmáticas se aproximam de $10 \mu\text{M}$; desse modo, a concentração da colina não limita sua disponibilidade para os neurônios colinérgicos. Grande parte da colina formada por hidrólise da ACh catalisada pela AChE é reciclada de volta para a terminação neural. A recente clonagem dos transportadores de alta afinidade pela colina encontrados nas terminações pré-sinápticas revela seqüências e estruturas diferentes daquelas dos outros transportadores de neurotransmissores, mas semelhante à família de transportadores de Na^+ dependentes de glicose (Okuda *et al.*, 2000).

Com a acetilação da colina, a ACh é transportada e acumulada na vesícula sináptica. O transportador vesicular conta com o gradiente de prótons para dirigir a captação das aminas. O *vesamicol* bloqueia o transporte vesicular em concentrações micromolares. Os genes para colina acetiltransferase e do transportador vesicular estão no mesmo *locus*; o gene transportador está posicionado no primeiro íntron do gene da transferase. Por conseguinte, um promotor comum regula a expressão de ambos os genes (Eiden, 1998).

Acetilcolinesterase (AChE). Para que a ACh possa funcionar como neurotransmissor no sistema motor e em algumas sinapses neuronais, ela tem de ser removida ou inativada dentro de certos limites temporais impostos pelas características de resposta da sinapse. Na junção neuromuscular, a remoção imediata é necessária para evitar a difusão lateral e a ativação seqüencial dos receptores — com a “rapidez de um raio”, como disse Dale. Os métodos biofísicos modernos revelaram que o tempo necessário para a hidrólise da ACh na junção neuromuscular é inferior a 1 milissegundo. A colina tem apenas 10^{-3} a 10^{-5} da potência da ACh na junção neuromuscular.

Embora a AChE seja encontrada nos neurônios colinérgicos (dendritos, pericáron e axônios), ela apresenta uma distribuição mais ampla que as sinapses colinérgicas, encontrando-se em altas concentrações na placa terminal pós-sináptica da junção neuromuscular. A butirilcolinesterase (BuChE; também conhecida como pseudocolinesterase) está presente em baixas quantidades nas células gliais ou satélites, mas é praticamente inexistente nos elementos neuronais dos sistemas nervosos central e periférico. A BuChE é sintetizada principalmente no fígado, sendo encontrada no fígado e no plasma; sua provável função fisiológica vestigial é a hidrólise de ésteres ingeridos de fontes vegetais. A AChE e a BuChE se diferenciam tipicamente pelas taxas relativas de hidrólise da ACh e da butirilcolina e pelos efeitos dos inibidores seletivos (ver Cap. 8). Quase todos os efeitos farmacológicos dos agentes anti-ChE ocorrem pela inibição da AChE, com o conseqüente acúmulo de ACh nas adjacências da terminação nervosa. Genes diferentes, porém singulares, codificam a AChE e a BuChE nos mamíferos; a diversidade das estruturas moleculares da AChE se origina do processamento alternativo de mRNA (Taylor *et al.*, 2000).

Armazenamento e liberação de acetilcolina. Fatt e Katz (1952) fizeram registros da placa motora da musculatura esquelética e observaram a ocorrência aleatória de pequenas (0,1-3,0 mV) despolarizações espontâneas em uma frequência de aproximadamente uma por segundo. A amplitude desses potenciais miniaturas de placa terminal (pmpt) é consideravelmente inferior ao limiar necessário para desencadear um PA no músculo; o fato de ocorrerem por liberação de ACh é indicado pelo seu aumento pela neostigmina (um agente anti-ChE) e seu bloqueio pela *d*-tubocurarina (um antagonista competitivo que age nos receptores nicotínicos).

Esses resultados levaram à hipótese de a ACh ser liberada das terminações nervosas em quantidades constantes, ou *quanta*. A provável contrapartida morfológica da liberação quântica foi descoberta logo após sob a forma de vesículas sinápticas (De Robertis e Bennett, 1955). A maioria das propriedades de armazenamento e liberação de ACh originalmente pesquisada nas placas terminais motoras se aplica a outras sinapses de resposta rápida. Quando um potencial de ação chega ao nervo motor terminal, há uma liberação sincrônica de 100 ou mais *quanta* (ou vesículas) de ACh (Katz e Miledi, 1965).

As estimativas da concentração de ACh nas vesículas sinápticas vão de 1.000 até mais de 50.000 moléculas por vesícula, e foi calculado que um único nervo motor terminal contém 300.000 vesículas ou mais. Além disso, uma quantidade incerta, porém possivelmente importante, de ACh está presente no citoplasma extravesicular. O registro dos eventos elétricos associados à abertura de canais individuais na placa motora terminal durante a aplicação contínua de ACh permitiu a estimativa da alteração de potencial induzida por uma única molécula de ACh (3×10^{-7} mV); a partir desses cálculos, tornou-se evidente que mesmo a estimativa mais baixa de conteúdo de ACh por vesícula (1.000 moléculas) é suficiente para responder pela amplitude do pmpt (Katz e Miledi, 1972).

A liberação de ACh e de outros neurotransmissores por exocitose através da membrana pré-juncional é inibida pelas toxinas botulínica e tetânica do *Clostridium*. Algumas das toxinas mais potentes conhecidas são produzidas por essas bactérias anaeróbicas formadoras de esporos (Shapiro *et al.*, 1998). As toxinas do *Clostridium*, formadas por cadeias pesadas e leves com pontes dissulfeto, se ligam a um receptor ainda não identificado na membrana da terminação nervosa colinérgica. Por endocitose, elas são transportadas para o citosol. A cadeia leve é uma protease dependente de Zn^{2+} que se ativa e hidrolisa componentes do núcleo ou do complexo SNARE envolvidos na exocitose. Os diversos sorotipos de toxina botulínica proteolizam proteínas seletivas na membrana plasmática (syntaxina e SNAP-25) e na vesícula sináptica (sinaptobrevina). As aplicações terapêuticas da toxina botulínica são descritas nos Caps. 9 e 66.

Já a toxina tetânica tem principalmente ação central, pois é transportada de modo retrógrado ao longo do neurônio motor até o seu corpo na medula espinhal. A partir daí, a toxina migra para os neurônios inibitórios que fazem sinapse com o neurônio motor e bloqueia a exocitose do neurônio inibitório. O bloqueio da liberação do transmissor inibitório dá origem ao tétano ou paralisia espástica. A toxina do veneno da aranha viúva-negra (α -latrotoxina) se liga às neurexinas, proteínas transmembrana existentes na membrana da terminação nervosa, o que dá origem a uma exocitose maciça de vesículas sinápticas (Schiavo *et al.*, 2000).

Características da transmissão colinérgica em diversos locais. A partir das comparações anteriores, é evidente que existem acentuadas diferenças entre os vários locais de transmissão colinérgica quanto a arquitetura e ultra-estrutura, distribuição da AChE e dos receptores e fatores temporais envolvidos no funcionamento normal. Por exemplo, no músculo esquelético, os locais juncionais ocupam pequena parte separada da superfície de cada fibra e estão relativamente isolados daqueles das fibras adjacentes; no gânglio cervical superior, cerca de 100.000 células ganglionares estão agrupadas em um volume de poucos milímetros cúbicos, e ambos os processos neuronais pré e pós-sinápticos formam redes complexas.

Músculo esquelético. A estimulação de um nervo motor leva à liberação de ACh pelo músculo perfundido; a injeção intra-arterial direta de acetilcolina provoca uma contração muscular semelhante à produzida pela estimulação do nervo motor. A quantidade necessária de ACh (10^{-17} mol) para produzir um PPSE após sua aplicação microinjetada na placa motora terminal de uma fibra muscular no diafragma do rato equivale à recuperada de cada fibra após a estimulação do nervo frênico (Krnjević e Mitchell, 1961).

A associação da ACh com os receptores nicotínicos da acetilcolina na superfície externa da membrana pós-juncional induz um aumento acentuado

e imediato da permeabilidade aos cátions. Com a ativação do receptor pela ACh, seu canal intrínseco se abre cerca de 1 milissegundo; durante esse intervalo, cerca de 50.000 íons Na^+ atravessam o canal (Katz e Miledi, 1972). O processo de abertura do canal é a base do PPSE despolarizante localizado na placa terminal, que desencadeia o potencial de ação no músculo. Este último, por sua vez, produz a contração. Maiores detalhes sobre esses eventos e sua modificação pelos agentes bloqueadores neuromusculares serão apresentados no Cap. 9.

Após a secção e a degeneração do nervo motor do músculo esquelético ou das fibras pós-ganglionares dos efetores autônomos, há uma acentuada redução dos limiares de doses dos neurotransmissores e de certos outros fármacos necessários para produzir uma resposta, isto é, houve hipersensibilidade de desnervação. No músculo esquelético, essa alteração é acompanhada pela distribuição das moléculas receptoras da região da placa terminal para as partes adjacentes da membrana sarcoplasmática, que acaba envolvendo toda a superfície do músculo. O músculo embrionário também apresenta essa sensibilidade uniforme à ACh antes de ser innervado. Por conseguinte, a inervação reprime a expressão do gene do receptor pelos núcleos subjacentes às regiões extrajuncionais da fibra muscular e dirige os núcleos subsinápticos para a expressão das proteínas estruturais e funcionais da sinapse (Sanes e Lichtman, 1999).

Efetores autônomos. A estimulação ou a inibição das células efetoras autônomas ocorre pela ativação dos receptores muscarínicos da acetilcolina (*ver adiante*), casos em que o efector é acoplado ao receptor por uma proteína G (*ver Cap. 2*). Ao contrário da musculatura esquelética é dos neurônios, o músculo cardíaco e o sistema de condução cardíaca (nodo SA, átrio, nodo AV e sistema His-Purkinje) normalmente apresentam atividade intrínseca, tanto elétrica como mecânica, modulada, porém não deflagrada, por impulsos nervosos. Em condições basais, uma unidade de músculo liso apresenta ondas de despolarização e/ou espículas propagadas entre as células em velocidades consideravelmente mais lentas que o PA dos axônios ou do músculo esquelético. As espículas são aparentemente iniciadas por flutuações ritmadas do potencial de repouso da membrana. Na musculatura lisa intestinal, o local de atividade marca-passo muda continuamente, mas no coração as despolarizações espontâneas geralmente se originam do nodo SA; no entanto, quando a atividade do nodo SA é reprimida, ou em circunstâncias patológicas, elas podem se originar de qualquer parte do sistema de condução (*ver Cap. 35*).

A aplicação de ACh (0,1-1 μM) no músculo intestinal isolado causa diminuição do potencial de repouso (i. e., o potencial de membrana se torna menos negativo) e aumento da frequência de produção de espículas, acompanhado de aumento da tensão. Provavelmente a ação primária da ACh ao iniciar esses efeitos através dos receptores muscarínicos é a despolarização parcial da membrana celular, causada por aumento da condutância de Na^+ e, em alguns casos, de Ca^{2+} . A ACh também pode provocar a contração de alguns músculos lisos quando a membrana tiver sido totalmente despolarizada por altas concentrações de K^+ , contanto que haja Ca^{2+} . Por conseguinte, a ACh estimula o fluxo de íons através das membranas e/ou mobiliza o Ca^{2+} intracelular para causar contração.

No sistema de condução cardíaca, particularmente nos nodos SA e AV, a estimulação da inervação colinérgica ou a aplicação direta de ACh causa inibição associada à hiperpolarização da membrana e a uma diminuição acentuada da frequência de despolarização. Tais efeitos ocorrem, ao menos em parte, pelo aumento seletivo da permeabilidade ao K^+ (Hille, 1992).

Gânglios autônomos. O principal mecanismo de transmissão colinérgica nos gânglios autônomos é semelhante à da junção neuromuscular na musculatura esquelética. As células ganglionares podem ser descarregadas pela injeção de quantidades muito pequenas de ACh no gânglio. A despolarização inicial é o resultado da ativação dos receptores nicotínicos da ACh, os quais são canais de cátions controlados pelo ligante, com propriedades semelhantes àsquelas encontradas na junção neuromuscular. Diversos transmissores ou moduladores secundários aumentam ou diminuem a sensibilidade da célula pós-ganglionar à ACh. Esta sensibilidade parece estar relacionada com o potencial de membrana do corpo celular pós-sináptico e/ou de seus ramos dendríticos. A transmissão ganglionar é discutida mais detalhadamente no Cap. 9.

Ações da acetilcolina nos locais pré-juncionais. Tem havido um interesse considerável sobre o possível envolvimento dos locais colinoceptivos pré-juncionais, tanto na transmissão colinérgica como na não-colinérgica, e nas ações de diversos fármacos. Embora a inervação colinérgica dos vasos sanguíneos seja limitada, os receptores muscarínicos colinérgicos pré-jun-

cionais parecem estar presentes nos nervos vasoconstritores simpáticos (Steinsland *et al.*, 1973). O papel fisiológico destes receptores não é claro, mas sua ativação causa a inibição da liberação de norepinefrina por mediação neural (ver Cap. 7). Como a ACh é rapidamente hidrolisada por esterases teciduais e circulantes, é improvável que desempenhe um papel como hormônio circulante, análogo ao da epinefrina.

A dilatação dos vasos sanguíneos em resposta à administração de ésteres de colina envolve diversos locais de ação, incluindo sinapses inibitórias pré-juncionais das fibras simpáticas e receptores inibitórios colinérgicos dos vasos sem inervação. O efeito vasodilatador da ACh em vasos sanguíneos isolados requer um endotélio íntegro. A ativação dos receptores muscarínicos leva à liberação de uma substância vasodilatadora (fator de relaxamento derivado do endotélio ou óxido nítrico) que se difunde do endotélio para a musculatura lisa adjacente promovendo o relaxamento (ver adiante e no Cap. 7; ver também Furchgott, 1999).

Receptores colinérgicos e transdução de sinal. Sir Henry Dale observou que os diversos ésteres da colina produziam respostas semelhantes àquelas da nicotina ou muscarina, dependendo da preparação farmacológica (Dale, 1914). A semelhança da resposta também foi observada entre a muscarina e a estimulação nervosa dos órgãos inervados pela divisão craniosacral do sistema nervoso autônomo. Desse modo, Dale sugeriu que a ACh, ou outro éster da colina, era um neurotransmissor do sistema nervoso autônomo; ele também afirmou que o composto exercia duas ações, que ele denominou de ação da nicotina (*nicotínica*) e ação da muscarina (*muscarínica*).

A capacidade da *tubocurarina* e da *atropina* de bloquear os efeitos nicotínicos e muscarínicos da ACh, respectivamente, forneceu suporte adicional para a proposta de dois tipos diferentes de receptores colinérgicos. Embora Dale só tenha tido acesso a alcalóides brutos, cuja estrutura não era conhecida na época, das plantas *Amanita muscaria* e da *Nicotiana tabacum*, essa divisão permanece sendo a subdivisão primária dos receptores colinérgicos. Sua utilização resistiu à descoberta de vários subtipos diferentes de receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos.

Embora a ACh e outros compostos estimulem tanto os receptores muscarínicos como os nicotínicos, vários outros antagonistas são seletivos para um dos dois principais tipos de receptores. A própria ACh é uma molécula flexível e evidências indiretas sugerem que as conformações do neurotransmissor são diferentes quando ele está ligado a receptores nicotínicos ou muscarínicos.

Os receptores nicotínicos são canais iônicos controlados por ligantes e sua ativação sempre causa um rápido (milissegundo) aumento da permeabilidade celular ao Na^+ e ao Ca^{2+} , despolarização e excitação. Já os receptores muscarínicos pertencem à classe de receptores acoplados à proteína G. As respostas aos agonistas muscarínicos são mais lentas, podendo ser excitatórias ou inibitórias, e não estão necessariamente associadas a alterações da permeabilidade aos íons.

As estruturas primárias de várias espécies de receptores nicotínicos (Noma *et al.*, 1983; Changeux e Edelstein, 1998) e muscarínicos (Bonner, 1989; Caulfield e Birdsall, 1998) foram deduzidas a partir das sequências de seus respectivos genes. O fato desses 2 tipos de receptores pertencerem a diferentes famílias de proteínas não causa surpresa, retrospectivamente, diante de suas nítidas diferenças de especificidade e função química.

Os receptores nicotínicos existem em disposição pentamérica de 1-4 subunidades diferentes com seqüências homólogas. Cada subunidade está disposta de modo a circundar um canal interno. Uma das subunidades, designada α , possui pelo menos 2 cópias, e os diversos locais de ligação da ACh são formados em uma das interfaces da subunidade α com a subunidade adjacente. Uma seqüência α -hélice de cada subunidade atravessando a membrana forma os limites do canal (Changeux e Edelstein, 1998; ver Caps. 9 e 12). As propriedades gerais do acoplamento do receptor muscarínico às proteínas

G e as características do local de ligação muscarínica estão descritas nos Caps. 2 e 7.

Subtipos de receptores nicotínicos. Com base nas diferentes ações de certos agonistas e antagonistas que interagem com os receptores nicotínicos nos músculos esqueléticos e nos gânglios, há muito ficou evidente que nem todos os receptores nicotínicos são iguais. A heterogeneidade desse tipo de receptor foi revelada ainda mais pela clonagem molecular. Por exemplo, o receptor nicotínico no músculo contém 4 subunidades diferentes em um complexo pentamérico ($\alpha_2\beta\delta\gamma$ ou $\alpha_2\beta\delta\epsilon$). Os receptores no músculo embrionário ou desnervado contêm uma subunidade γ , enquanto a subunidade ϵ substitui a γ no músculo inervado adulto. Essa alteração da expressão dos genes que codificam as subunidades γ e ϵ dá origem a pequenas diferenças na seletividade ao ligante, porém essa troca pode ser mais importante para determinar as taxas de renovação dos receptores ou sua localização no tecido. Os receptores nicotínicos do SNC também são pentaméricos. Devido à diversidade das subunidades do receptor nicotínico neuronal, elas foram designadas subtipos α e β . Existem 8 subtipos α (α_2 - α_9) e 3 subtipos β (β_2 - β_4) no sistema nervoso dos mamíferos. Embora nem todas as combinações de α e β sejam funcionais, o número de permutações de α e β que produz receptores funcionais é suficientemente grande para impedir a classificação farmacológica de todos os subtipos. Pentâmeros homoligoméricos das subunidades α_7 , α_8 e α_9 formam receptores funcionais. As diferenças entre os receptores nicotínicos estão listadas no Quadro 6.2; a estrutura, a função, a distribuição e os subtipos dos receptores nicotínicos serão descritos com mais detalhes no Cap. 9.

Subtipos de receptores muscarínicos. Foram detectados 5 subtipos de receptores muscarínicos da ACh por clonagem molecular. De modo semelhante às diferentes formas de receptores nicotínicos, essas variantes apresentam diferentes localizações anômicas e especificidades químicas. Todos os receptores muscarínicos agem por meio de sistemas de sinalização da proteína G (ver a discussão adiante e o Quadro 6.2).

Dentre o grande número de antagonistas muscarínicos estudados durante muitas décadas, apenas a pirenzepina, descoberta na década de 1970, mostrou a propriedade única de bloquear a secreção de ácido gástrico em concentrações que não alteram diversas outras respostas aos agonistas muscarínicos. Tais observações e o estudo subsequente de outros agonistas e antagonistas, seguidos pelo rápido progresso na clonagem de cDNA codificando receptores muscarínicos, levaram à identificação de 5 subtipos de receptores muscarínicos, designados M_1 a M_5 , com base em sua especificidade farmacológica (Bonner, 1989; ver também Cap. 7).

Os receptores M_1 são encontrados nos gânglios e em algumas glândulas secretoras; os receptores M_2 predominam no miocárdio e também parecem ser encontrados no músculo liso, e os receptores M_3 e M_4 se localizam no músculo liso e nas glândulas secretoras. Os 5 subtipos são encontrados no SNC. Vários tecidos podem conter muitos subtipos de receptores muscarínicos; os gânglios parassimpáticos nos tecidos também contêm receptores muscarínicos.

As funções básicas dos receptores muscarínicos são mediadas pelas interações com membros da família das proteínas G e, portanto, por alterações mediadas pela proteína G nas funções de diferentes moléculas efetoras de ligação à membrana. Os subtipos M_1 , M_3 e M_5 ativam uma proteína G, denominada $G_{q/11}$, responsável pelo estímulo da atividade da fosfolipase C; o resultado imediato é a hidrólise dos polifosfatos de fosfatidilinositol (componentes da membrana plasmática) para formar polifosfatos de inositol. Alguns dos isômeros de fosfato de inositol (principalmente o inositol-1,4,5-trifosfato) provocam a liberação de Ca^{2+} intracelular das reservas do retículo endoplasmático. Assim sendo, esses receptores medeiam os fenômenos dependentes de Ca^{2+} , como a contração do músculo liso e a secreção (ver Cap. 2; ver também Berridge, 1993). O segundo produto da reação da fosfolipase C, o diacilglicerol, ativa a proteinocinase C (junto com Ca^{2+}), braço da via que desempenha um papel na modulação da função e nas fases tardias da resposta funcional (Dempsey *et al.*, 2000).

Uma segunda via de mediação das respostas aos agonistas muscarínicos é estimulada pela ativação dos receptores M_2 e M_4 , que interagem com um grupo diferente de proteínas G (particularmente as denominadas G_i e G_o), ocasionando em certos tipos de células inibição da adenililciclase, ativação dos canais de K^+ operados por receptores (p. ex., no coração) e supressão da atividade dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. As consequências funcionais desses efeitos são mais claras no miocárdio, onde a inibição da adenililciclase e a ativação da condutância de K^+ podem responder pelo efeito negativo tanto cronotrópico como inotrópico da ACh.

Outros eventos celulares como a liberação de ácido araquidônico e a ativação da guanililciclase também podem resultar da ativação dos receptores muscarínicos, respostas tipicamente secundárias à produção de outros mediadores.

Transmissão adrenérgica

Sob esse título geral encontra-se a *norepinefrina*, o transmissor da maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares e de certos locais no SNC; a *dopamina*, o transmissor predominante do sistema extrapiramidal dos mamíferos e de várias vias neurais mesocorticais e mesolímbicas; assim como a *epinefrina*, o principal hormônio da medula supra-renal.

Uma enorme quantidade de informações foi acumulada nos últimos anos sobre as catecolaminas e os compostos relacionados, em parte devido à importância das interações entre as catecolaminas endógenas e muitos fármacos utilizados no tratamento da hipertensão, dos distúrbios mentais e de várias outras doenças. Os detalhes dessas interações e da farmacologia das próprias aminas simpático-

Quadro 6.2 Características dos subtipos de receptores colinérgicos

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	TECIDO	RESPOSTAS	MECANISMOS MOLECULARES
Nicotínico					
Músculo esquelético (N_M)	Feniltrimetil-amônio ¹ Nicotina	<i>d</i> -tubocurarina Elapídio α -neurotoxinas (α -bungarotoxina)	Junção neuromuscular	Despolarização da placa terminal, contração do músculo esquelético	Abertura de um canal intrínseco de cátions; composições de subunidades α_1 , β_1 , γ , δ e ϵ em estequiometria de $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ou $\alpha_2\beta\epsilon\delta$
Neuronal (periférico) (N_N)	Dimetilfenil-piperazínio ¹ Epibatadina ¹ Nicotina	Trimetafano	Gânglios autônomos; medula supra-renal	Despolarização e disparo do neurônio pós-ganglionar; despolarização das células da medula supra-renal e secreção de catecolaminas	Abertura de um canal intrínseco de cátions; composições de α_2 - α_9 com β_2 - β_4 na estequiometria de $\alpha_2\beta_3$
Neuronal (SNC)	Nicotina Citisina Epibatadina ¹	Vários com seletividade parcial para os subtipos ²	Cérebro e medula espinhal	Controle pré-juncional da liberação do neurotransmissor	Várias associações de α_2 - α_9 com β_2 - β_4
Muscarínico					
M_1	Oxotremorina McN-A-343 ¹	Atropina Pirenzepina ¹	Gânglios autônomos SNC ³	Despolarização (PPSE tardio) Indefinidas	Estimulação da PLC pela $G_{q/11}$ com formação de IP_3 e DAG; aumento do Ca^{2+} no citosol
M_2	—	Atropina Triptamina ¹	Coração Nodo SA Átrio Nodo AV Ventrículo	Alentecimento da despolarização espontânea; hiperpolarização Redução da duração do potencial de ação; diminuição da força de contração Diminuição da velocidade de condução Ligeira diminuição da força de contração	Ativação dos canais de K^+ através das subunidades $\beta\gamma$ de G_i ; inibição da adenililciclase através de G_o e G_i ; supressão da barreira de voltagem da atividade do canal de Ca^{2+} tipo L
M_3	—	Atropina Darifenacina ¹	Musculatura lisa Endotélio vascular Glândulas secretoras	Contração ⁴ Dilatação dos vasos Aumento da secreção	Semelhante ao M_1 Produção de ON Semelhante ao M_1
M_4	—	Atropina	—	—	Semelhante ao M_2
M_5	—	—	SNC	—	Semelhante ao M_1

¹ Representa um agente mais seletivo.

² Ver Lukas *et al.*, 1999.

³ O SNC contém todos os subtipos conhecidos de receptores muscarínicos (ver Cap. 7).

⁴ Ocorre relaxamento dos esfíncteres dos tratos urinário e gastrointestinal, porém isto pode ser o resultado da liberação de peptídeos de gânglios intrínsecos ou de nervos parassimpáticos.

NOTA: PPSE, potencial pós-sináptico excitatório; PLC, fosfolipase C; IP_3 , inositol-1,4,5-trifosfato; DAG, diacilglicerol.

miméticas serão fornecidos nos próximos capítulos. As principais características fisiológicas, bioquímicas e farmacológicas serão apresentadas aqui.

Síntese, armazenamento e liberação das catecolaminas. Síntese. A síntese da epinefrina a partir da tirosina, através das etapas mostradas na Fig. 6.3, foi proposta por Blaschko em 1939. As enzimas envolvidas foram identificadas, clonadas e caracterizadas (Nagatsu, 1991). É importante observar que essas enzimas não são totalmente específicas; conseqüentemente, outras substâncias endógenas, assim como certos fármacos, também sofrem alterações semelhantes nas várias etapas do processo. Por exemplo, a 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) pode ser produzida pela descarboxilase dos ácidos L-aminoaromáticos (ou dopa descarboxilase) a partir do 5-hidroxi-L-tryptofano. A dopa descarboxilase também converte dopa em dopamina, e a metildopa é convertida em α -metildopamina que, por sua vez, é convertida pela dopamina β -hidroxilase no "falso transmissor" α -metilnorepinefrina.

A hidroxilação da tirosina é geralmente considerada a etapa limitante da biossíntese das catecolaminas (Zigmond *et al.*, 1989) e a tirosina hidroxilase é ativada após a estimulação dos nervos adrenérgicos ou da medula supra-renal. Essa enzima é o substrato da proteinocinase dependente de AMP e Ca^{2+} sensível à calmodulina e da proteinocinase C; a fosforilação catalisada pela cinase pode estar associada ao aumento da atividade da hidroxilase (Zigmond *et al.*, 1989; Daubner *et al.*, 1992). Este é um importante mecanismo agudo para o aumento da síntese de catecolaminas em resposta ao aumento da estimulação neural. Além disso, há um aumento tardio da expressão do gene da tirosina hidroxilase após a estimulação nervosa. Há evidências sugerindo que esta maior expressão pode ocorrer em múltiplos níveis de regulação, inclusive transcrição, processamento de RNA, regulação da estabilidade do RNA, tradução e estabilidade da enzima (Kumer e Vrana, 1996), mecanismos que servem para manter o conteúdo de catecolaminas em resposta ao aumento da liberação desses transmissores. Além disso, a tirosina hidroxilase está sujeita a inibição por *feedback* pelos compostos catecólicos, uma modulação alostérica da atividade da enzima. Fo-

ram descritos pacientes com mutações no gene da tirosina hidroxilase (Wevers *et al.*, 1999).

O conhecimento atual a respeito dos locais e mecanismos celulares de síntese, armazenamento e liberação de catecolaminas se originou de estudos de órgãos com inervação adrenérgica e do tecido da medula supra-renal. Quase todo o conteúdo de norepinefrina desses órgãos se limita às fibras simpáticas pós-ganglionares, desaparecendo alguns dias após a secção dos nervos. Na medula supra-renal, as catecolaminas são armazenadas nos grânulos cromafínicos (Winkler, 1997; Aunis, 1998), vesículas que contêm concentrações extremamente altas de catecolaminas (aproximadamente 21% do peso seco), ácido ascórbico e ATP, assim como de proteínas específicas como as cromograninas, a enzima dopamina β -hidroxilase (DBH) e peptídeos, incluindo encefalina e neuropeptídio Y. Curiosamente, observou-se que a vasostatina-1, o fragmento terminal N da cromogranina A, possui atividade antibacteriana e antifúngica (Lugardon *et al.*, 2000). São encontrados 2 tipos de vesículas de armazenamento nas terminações dos nervos simpáticos: grandes vesículas centrais densas correspondendo aos grânulos cromafínicos e pequenas vesículas centrais densas contendo norepinefrina, ATP e dopamina β -hidroxilase ligada à membrana.

As principais características dos mecanismos de síntese, armazenamento e liberação de catecolaminas e suas modificações pelos fármacos estão resumidas na Fig. 6.4. No caso dos neurônios adrenérgicos, as enzimas que participam da formação de norepinefrina são sintetizadas no corpo celular dos neurônios e a seguir transportadas ao longo dos axônios até suas terminações. Durante a síntese (ver Fig. 6.3), ocorre no citoplasma a hidroxilação de tirosina em dopa e a descarboxilação de dopa em dopamina. Cerca de metade da dopamina formada no citoplasma é transportada de modo ativo para as vesículas de armazenamento contendo DBH, onde é convertida em norepinefrina; o restante, tendo escapado da captação pelas vesículas, é desaminado em ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPCAC) e subseqüentemente *O*-metilado para ácido homovanílico (HVA). A medula supra-renal tem 2 tipos diferentes de células contendo catecolaminas: aquelas com norepinefrina e aquelas contendo primariamente epinefrina. A última população de células contém a enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase. Nessas células, a norepinefrina formada nos grânulos deixa essas estruturas, presumivelmente por difusão, sendo metilada em epinefrina no citoplasma. A epinefrina volta então para os grânulos cromafínicos, onde é armazenada até sua liberação. Nos adultos, a epinefrina responde por cerca de 80% das catecolaminas da medula supra-renal, a norepinefrina representa a maior parte do restante (von Euler, 1972).

O principal fator que controla a taxa de síntese da epinefrina e, por conseguinte, a dimensão das reservas disponíveis para liberação pela medula supra-renal, é o nível dos glicocorticóides secretados pelo córtex supra-renal, transportados em altas concentrações pelo sistema vascular porta intra-supra-renal, diretamente para as células cromafínicas na medula supra-renal, onde induzem a síntese de feniletanolamina-*N*-metiltransferase (ver Fig. 6.3). As atividades tanto da tirosina hidroxilase como da DBH também são aumentadas na medula supra-renal quando a secreção de glicocorticóides é estimulada (Carroll *et al.*, 1991; Viskupic *et al.*, 1994). Desse modo, qualquer estresse que persista o bastante para provocar o aumento da secreção de corticotropina mobiliza os hormônios apropriados tanto do córtex (predominantemente cortisol) como da medula (epinefrina) supra-renal.

Essa relação significativa só existe em certos mamíferos, inclusive nos seres humanos, em que as células cromafínicas supra-renais estão inteiramente circundadas por células corticais secretoras de esteróides. Nos esquilos, por exemplo, em que as células cromafínicas e as células secretoras de esteróides estão localizadas em glândulas independentes, não-contíguas, não há produção de epinefrina. Apesar disso, há evidências indicando a expressão de feniletanolamina-*N*-metiltransferase em tecidos de mamíferos como cérebro, coração e pulmão, levando à síntese extra-supra-renal de epinefrina (Kennedy e Ziegler, 1991; Kennedy *et al.*, 1993).

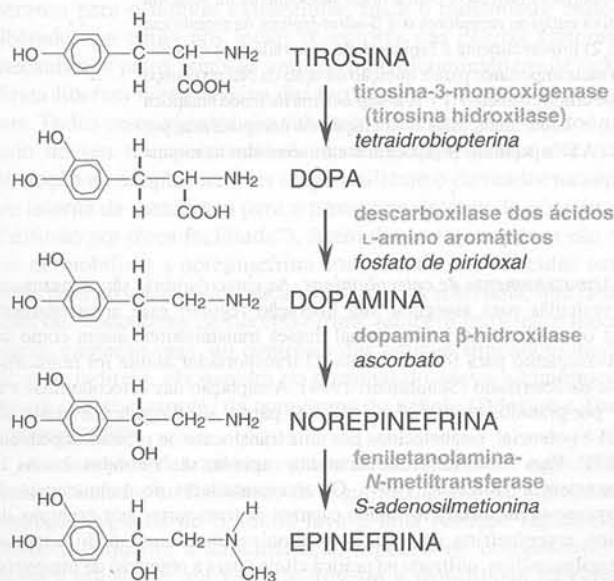


Fig. 6.3 Etapas da síntese enzimática de dopamina, norepinefrina e epinefrina.

- As enzimas envolvidas estão sublinhadas; os co-fatores essenciais estão em itálico. A última etapa só ocorre na medula supra-renal e em poucas vias neuronais contendo epinefrina no tronco encefálico.

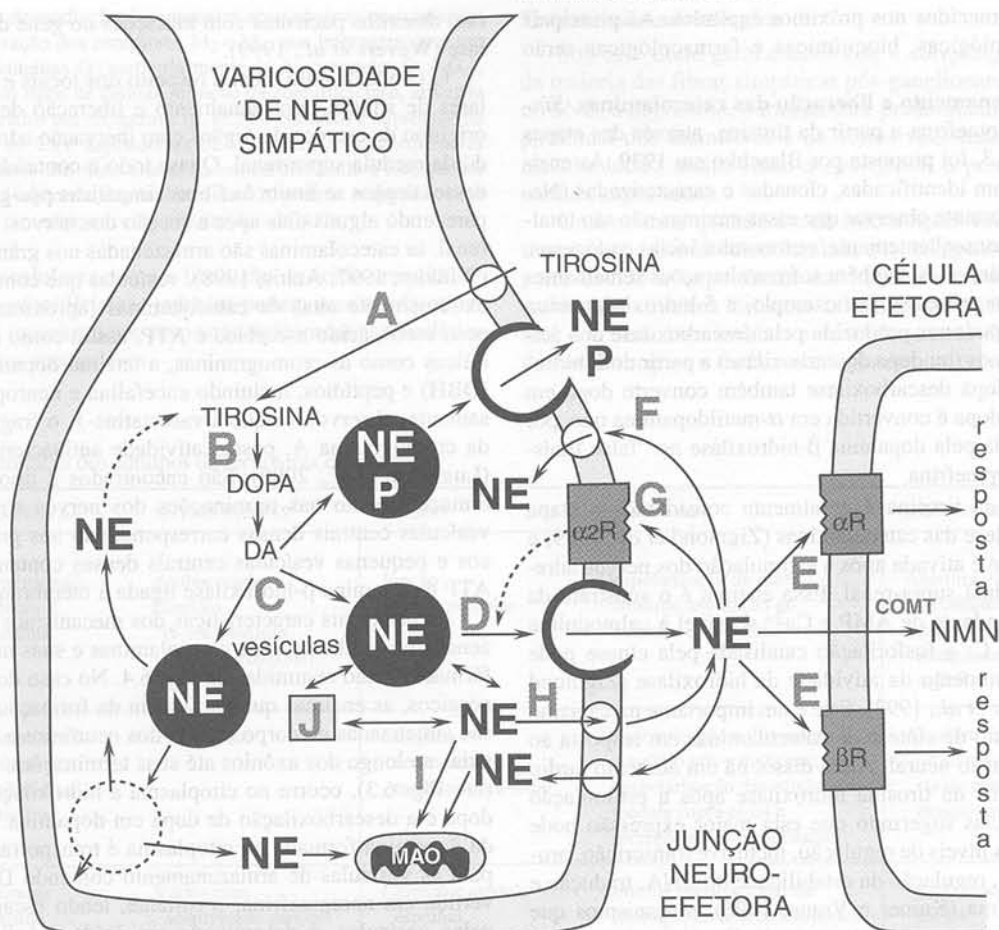


Fig. 6.4 Locais propostos de ação dos fármacos na síntese, na ação e no destino da norepinefrina nas junções neuroefetoras simpáticas.

- Os eventos propostos nesse modelo de junção neuroefetora simpática são os seguintes: a tirosina é transportada ativamente para o axoplasma (A) e convertida em DOPA e a seguir em dopamina (DA) pelas enzimas citoplasmáticas (B). A dopamina é transportada para as vesículas da varicosidade, onde ocorre a síntese e o armazenamento (C) de norepinefrina (NE). O potencial de ação provoca um influxo de Ca^{2+} para o interior da terminação nervosa (não mostrado), com a fusão subsequente da vesícula com a membrana plasmática e a exocitose da NE (D). O transmissor ativa então os receptores α e β -adrenérgicos na membrana da célula pós-sináptica (E). A NE que penetra nestas células (captação 2) provavelmente é rapidamente inativada pela catecol-O-metiltransferase (COMT) em normetanefrina (NMN). O mecanismo mais importante para a inibição da ação da NE no espaço juncional é a recaptação ativa pelo nervo (captação 1) e pelas vesículas de armazenamento (F). A norepinefrina na fenda sináptica também pode ativar os receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos (G) e inibir ainda mais a liberação de norepinefrina por exocitose (linha tracejada). Outros neurotransmissores potenciais (p. ex., ATP e peptídeos [PI]) podem ser armazenados na mesma ou em diferentes populações de vesículas.

Além de sua síntese de novo descrita anteriormente, há um segundo mecanismo importante para a renovação da norepinefrina armazenada nas porções terminais das fibras adrenérgicas — isto é, a recaptação por transporte ativo da norepinefrina anteriormente liberada para o líquido extracelular, processo responsável pela inibição dos efeitos dos impulsos adrenérgicos na maioria dos órgãos. Nos vasos sanguíneos e nos tecidos com fendas sinápticas amplas, a recaptação da norepinefrina liberada é menos importante. Nesses locais, uma parte relativamente grande do neurotransmissor liberado é inativada por uma associação de captação extraneuronal (*ver* adiante), degradação enzimática e difusão. Para haver recaptação da norepinefrina pelas terminações dos nervos adrenérgicos e para manter o gradiente de concentração da norepinefrina no interior das vesículas, estão envolvidos pelo menos 2 sistemas de transporte mediados por carreadores: um do líquido extracelular para o citoplasma através da membrana axoplasmática e outro do citoplasma para as vesículas de armazenamento.

Armazenamento de catecolaminas. As catecolaminas são armazenadas nas vesículas para assegurar sua liberação regular; esse armazenamento reduz o metabolismo intraneuronal desses transmissores, assim como seu extravasamento para fora da célula. O transportador amina foi minuciosamente caracterizado (Schuldiner, 1994). A captação das catecolaminas e de ATP por grânulos cromafínicos isolados parece ser dirigida por gradientes de pH e potencial, estabelecidos por uma translocase de prótons dependente de ATP. Para cada molécula de amina captada, são retirados 2 íons H^+ (Brownstein e Hoffman, 1994). Os transportadores de monoaminas são relativamente inespecíficos, sendo capazes de transportar, por exemplo, dopamina, norepinefrina, epinefrina e serotonina. Do mesmo modo, a metadobenzilguanidina, utilizada na prática clínica para a obtenção de imagens de tumores de células cromafínicas, é um substrato para esse sistema de transporte (Schuldiner, 1994). A reserpina é um fármaco que inibe o transporte de monoaminas para essas vesículas, levando em última instância à depleção de catecolaminas nas terminações nervosas simpáticas e no cérebro. Foram identificados vários cDNA de transporte por técnicas de clonagem molecular; esses cDNA revelam estruturas abertas de leitura prevendo proteínas

com 12 domínios transmembrana hipotéticos, com homologia estrutural a outras proteínas de transporte como os transportadores de resistência bacteriana aos fármacos (Schuldiner, 1994). A regulação da expressão desses transportadores pode ser importante na regulação da transmissão sináptica (Varoqui e Erickson, 1997).

Ao injetar catecolaminas como a norepinefrina no sangue de animais de experimentação, elas se acumulam rapidamente nos tecidos com ampla inervação simpática, como o coração e o baço; as catecolaminas marcadas se concentram nas terminações nervosas simpáticas e a captação tecidual desaparece após a desnervação (revisto por Brownstein e Hoffman, 1994). Essas e outras evidências sugerem a presença de transportadores capazes de captar catecolaminas na membrana plasmática dos neurônios simpáticos. O sistema de transporte de aminas através das membranas axoplasmáticas é dependente de Na^+ , sendo bloqueado de modo seletivo por diversos fármacos, inclusive cocaína e antidepressivos tricíclicos como a imipramina, transportador com alta afinidade pela norepinefrina e afinidade um pouco menor pela epinefrina; o isoproterenol, agonista sintético do receptor β -adrenérgico, não é substrato desse sistema. O processo de captação neuronal foi denominado *captação-1* (Iversen, 1975). Vários transportadores para neurotransmissores altamente específicos foram identificados por purificação protéica ou técnicas de clonagem da expressão protéica. Foram identificados diversos transportadores para neurotransmissores altamente específicos, por exemplo, para dopamina, norepinefrina, serotonina e uma gama de transmissores aminoácidos (Amara e Kuhar, 1993; Brownstein e Hoffman, 1994; Masson *et al.*, 1999). Esses transportadores são membros de uma família maior que compartilha características estruturais comuns, em particular as 12 hélices transmembranas hipotéticas. Esses transportadores da membrana plasmática parecem ter maior especificidade pelo substrato do que os transportadores vesiculares. Na verdade, esses sistemas de transporte podem ser encarados como alvos ("receptores") de fármacos específicos como *cocaína* (transportador da dopamina) ou *fluoxetina* (transportador da serotonina).

Certos fármacos simpaticomiméticos (p. ex., *efedrina*, *tiramina*) exercem alguns de seus efeitos indiretamente, principalmente pelo deslocamento da norepinefrina dos locais de ligação na terminação nervosa para o líquido extracelular, onde o transmissor endógeno liberado age então nos locais receptores das células efectoras. Os mecanismos pelos quais as aminas simpaticomiméticas de ação indireta liberam norepinefrina das terminações nervosas são complexos. Todos esses agentes são substratos da captação-1. Como resultado de seu transporte através da membrana neuronal e de sua liberação no axoplasma, eles disponibilizam o carreador na superfície interna da membrana para o transporte externo da norepinefrina ("difusão por troca facilitada"). Além disso, essas aminas são capazes de mobilizar a norepinefrina armazenada nas vesículas competindo pelo processo de captação vesicular. A reserpina, que reduz as reservas vesiculares de norepinefrina, também inibe esse mecanismo de captação mas, ao contrário das aminas simpaticomiméticas de ação indireta, ela penetra no terminal do nervo adrenérgico por difusão passiva através da membrana do axônio (Bönisch e Trendelenburg, 1988).

Essas ações das aminas simpaticomiméticas de ação indireta estão associadas ao fenômeno da *taquifilaxia*. Por exemplo, a administração repetida de tiramina leva a uma redução rápida de sua eficácia, enquanto a administração repetida de norepinefrina não reduz a eficácia e, na verdade, reverte a taquifilaxia da tiramina. Embora esses fenômenos não tenham sido inteiramente explicados, várias hipóteses foram propostas. Uma explicação possível da taquifilaxia da tiramina e dos agentes simpaticomiméticos de ação semelhante é a de que o reservatório de neurotransmissor disponível para o deslocamento por esses fármacos é pequeno com relação à quan-

tidade total armazenada na terminação nervosa simpática. Esse reservatório encontra-se presumivelmente próximo da membrana plasmática, e a norepinefrina dessas vesículas pode ser substituída pela amina menos potente após a administração repetida da última substância. Em todo caso, a liberação do neurotransmissor por deslocamento não está associada à liberação da dopamina β -hidroxilase e não necessita de Ca^{2+} extracelular; portanto, presumivelmente não envolve exocitose.

Há ainda um sistema de transporte de aminas extraneuronal, denominado *captação-2*, que apresenta baixa afinidade pela norepinefrina, afinidade um pouco maior pela epinefrina e ainda maior pelo isoproterenol. Esse processo de captação é onipresente, sendo encontrado nas células gliais, hepáticas, miocárdicas e em outras células. A captação-2 não é inibida pela imipramina ou pela cocaína. Provavelmente tem pouca importância fisiológica, a menos que o mecanismo de captação neuronal esteja bloqueado (Iversen, 1975; Trendelenburg, 1980), podendo ter maior importância na disposição das catecolaminas circulantes do que na remoção das aminas liberadas pelas terminações nervosas adrenérgicas.

Liberação de catecolaminas. A sequência integral de etapas através das quais o impulso nervoso produz a liberação de norepinefrina das fibras adrenérgicas não é conhecida. Na medula suprarrenal, o evento que desencadeia esse processo é a liberação de ACh pelas fibras pré-ganglionares e sua interação com os receptores nicotínicos nas células cromafínicas de modo a gerar uma despolarização localizada; o próximo passo é a entrada de Ca^{2+} nessas células, que leva à retirada do conteúdo granuloso por exocitose, inclusive de epinefrina, ATP, alguns peptídeos neuroativos ou seus precursores, cromograninas e DBH. O influxo de Ca^{2+} também desempenha um papel fundamental no acoplamento do impulso nervoso, na despolarização da membrana e na abertura de canais de Ca^{2+} controlados por voltagem, com liberação de norepinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas. O bloqueio dos canais de Ca^{2+} tipo N acarreta hipotensão, provavelmente pela inibição da liberação de norepinefrina (Bowersox *et al.*, 1992). A secreção desencadeada por Ca^{2+} envolve a interação de estruturas altamente conservadas de proteínas moleculares, levando ao acoplamento de grânulos na membrana plasmática e, em última instância, à secreção (Aunis, 1998). O aumento da atividade do sistema nervoso simpático é acompanhado pelo aumento da concentração tanto de DBH como de cromograninas na circulação, corroborando o argumento de que o processo de liberação após a estimulação dos nervos adrenérgicos também envolve exocitose.

As fibras adrenérgicas podem manter a liberação de norepinefrina durante períodos prolongados de estimulação sem exaurir suas reservas, contanto que não haja comprometimento da síntese e da captação do transmissor. Para responder ao aumento da necessidade de norepinefrina, entram em jogo mecanismos de regulação imediata envolvendo a ativação da tirosina hidroxilase e da dopamina β -hidroxilase (ver anteriormente).

Interrupção das ações das catecolaminas. As ações da norepinefrina e da epinefrina são interrompidas por (1) recaptação pelas terminações nervosas; (2) diluição por difusão para fora da fenda juncional e captação em locais extraneuronais; e (3) transformação metabólica. Duas enzimas são importantes nas etapas iniciais da transformação metabólica das catecolaminas — a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT; ver Axelrod, 1966; Kopin, 1972). Além disso, as catecolaminas são metabolizadas pelas sulfotransferases (Dooley, 1998). No entanto, é evidente não existe no sistema nervoso adrenérgico uma poderosa via de degradação como a da AChE. A importância da recaptação neuronal das catecolaminas é demonstrada pelas observações que os inibidores deste processo (p. ex., cocaína, imipramina) potencializam os efeitos do neurotransmissor; os inibidores da MAO e da COMT

apresentam relativamente poucos efeitos. No entanto, o transmissor liberado na terminação nervosa é metabolizado pela MAO. A COMT desempenha um papel fundamental no metabolismo das catecolaminas circulantes endógenas e administradas, particularmente no fígado.

Tanto a MAO como a COMT estão amplamente distribuídas pelo corpo, inclusive no cérebro; as concentrações mais elevadas de cada enzima estão no fígado e nos rins. No entanto, pouca ou nenhuma COMT é encontrada nos neurônios adrenérgicos. Há diferenças nítidas nas localizações citológicas das duas enzimas; enquanto a MAO está associada principalmente à superfície externa das mitocôndrias, inclusive as das terminações das fibras adrenérgicas, a COMT se encontra predominantemente no citoplasma. Tais fatores são importantes tanto na determinação das vias metabólicas primárias seguidas pelas catecolaminas em diversas circunstâncias, como na explicação dos efeitos de certos fármacos. São encontradas 2 isoenzimas diferentes da MAO (MAO-A e MAO-B) em proporções amplamente variáveis em diferentes células no SNC e dos tecidos periféricos. Existem inibidores seletivos dessas 2 isoenzimas (ver Cap. 19). Os antagonistas irreversíveis da MAO-A aumentam a biodisponibilidade da tiramina presente em muitos alimentos; a liberação de norepinefrina dos neurônios simpáticos induzida pela tiramina pode levar a um aumento acentuado da pressão arterial. Os inibidores seletivos da MAO-B (p. ex., selegilina) ou os *inibidores seletivos da MAO-A reversíveis* (moclobemida) têm menor probabilidade de causar essa interação potencial (Volz e Geiter, 1998; Wouters, 1998). Os inibidores da MAO são úteis para o tratamento da doença de Parkinson e da depressão mental (ver Caps. 19 e 22).

A maior parte da epinefrina e da norepinefrina que entram na circulação — a partir da medula supra-renal ou após administração ou liberadas das fibras adrenérgicas por exocitose — é metilada pela COMT em metanefrina ou normetanefrina, respectivamente (Fig. 6.5). A norepinefrina liberada no interior dos neurônios por fármacos como a reserpina é inicialmente desaminada pela MAO em 3,4-diidroxifenilglicolaldeído (DOPGAL; ver Fig. 6.5). O aldeído é então reduzido pela redutase aldeídica para o glicol 3,4-diidroxifeniletlenoglicol (DOPEG) ou oxidado pela aldeído desidrogenase para formar o ácido 3,4-diidroximandélico (DOMA). O ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (em geral, porém incorretamente, denominado ácido vanilmandélico [VMA]) é o principal metabólito das catecolaminas excretado na urina. O produto correspondente da degradação metabólica da dopamina, que não contém grupamentos hidroxila na cadeia lateral, é o ácido homovanílico (HVA). Outras reações metabólicas são descritas na Fig. 6.5. A determinação das concentrações de catecolaminas e de seus metabólitos no sangue e na urina é útil para o diagnóstico de feocromocitoma, um tumor da medula supra-renal secretor de catecolaminas.

Os inibidores da MAO (p. ex., *pargilina*, *nialamida*) podem provocar aumento da concentração de norepinefrina, dopamina e 5-HT no cérebro e em outros tecidos, acompanhado de vários efeitos farmacológicos. Não pode ser atribuída à inibição da COMT qualquer ação farmacológica periférica importante. No entanto, observou-se que um inibidor da COMT, a *entacapona*, é eficaz no tratamento da doença de Parkinson (Chong e Mersfelder, 2000; ver também Cap. 22).

Classificação dos receptores adrenérgicos. O conhecimento da classificação e das propriedades dos diferentes tipos de receptores adrenérgicos (ou adrenorreceptores) é fundamental para a compreensão dos efeitos acentuadamente diferentes das catecolaminas e dos agentes simpaticomiméticos relacionados. O esclarecimento das características desses receptores e as vias bioquímicas e fisiológicas que eles controlam aumentou nosso conhecimento sobre os efeitos aparentemente contraditórios e variáveis das catecolaminas em vários sistemas do organismo. Embora estruturalmente relacionados (ver adiante), diferentes receptores adrenérgicos regulam processos fisiológicos distintos pelo controle da síntese ou da liberação de vários segundos mensageiros (ver Quadros 6.3 e 6.4).

Ahlquist (1948) propôs pela primeira vez a existência de mais de um receptor adrenérgico; ele baseou sua hipótese em um estudo sobre a capacidade da epinefrina, da norepinefrina e de outros agonistas relacionados de regular vários processos fisiológicos. Sa-

bia-se que essas substâncias podiam causar contração ou relaxamento do músculo liso, segundo o local, a dose e o agente escolhido. Por exemplo, sabia-se que a norepinefrina exercia efeitos excitatórios potentes no músculo liso e baixa atividade correspondente como inibidor; o isoproterenol demonstrava um padrão inverso de atividade. A epinefrina podia tanto excitar como inibir o músculo liso. Assim, Ahlquist propôs a designação de receptores α e β no músculo liso, em que as catecolaminas produzem respostas excitatórias e inibitórias, respectivamente. Os intestinos constituem uma exceção, sendo geralmente relaxados pela ativação tanto dos receptores adrenérgicos α como β . A ordem de potência dos agonistas é isoproterenol > epinefrina \geq norepinefrina para os receptores β -adrenérgicos e epinefrina \geq norepinefrina >> isoproterenol para os receptores α -adrenérgicos (ver Quadro 6.3). Essa classificação inicial dos receptores adrenérgicos foi corroborada pela descoberta de que certos antagonistas provocam bloqueio seletivo dos efeitos dos impulsos nervosos adrenérgicos e de agentes simpaticomiméticos nos receptores α -adrenérgicos (p. ex., fenoxibenzamina), enquanto outros exercem bloqueio seletivo do receptor β -adrenérgico (p. ex., propranolol).

Os receptores β -adrenérgicos foram mais tarde subdivididos em β_1 (p. ex., no miocárdio) e β_2 (no músculo cardíaco e na maioria dos outros locais), porque a epinefrina e a norepinefrina são essencialmente equipotentes nos primeiros locais, enquanto a epinefrina é 10-50 vezes mais potente que a epinefrina nos últimos (Lands *et al.*, 1967). Foram desenvolvidos a seguir antagonistas que diferenciam os receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos (ver Cap. 10). Foi isolado um gene humano que codifica um terceiro receptor β -adrenérgico (denominado β_3) (Emorine *et al.*, 1989; Granneman *et al.*, 1993). Como o receptor β_3 é cerca de 10 vezes mais sensível à norepinefrina que à epinefrina e relativamente resistente ao bloqueio por antagonistas como o propranolol, ele pode mediar respostas das catecolaminas em locais com características farmacológicas "atípicas" (p. ex., tecido adiposo). No entanto, o papel desse receptor na regulação da lipólise em seres humanos permanece incerto (Rosenbaum *et al.*, 1993; Krief *et al.*, 1993; Lönnqvist *et al.*, 1993). Sugeriu-se que o polimorfismo no gene do receptor possa β_3 estar relacionado com o risco de obesidade ou diabetes tipo 2 em algumas populações (Arner e Hoffstedt, 1999). Também tem havido interesse na possibilidade de os agonistas seletivos para o receptor β_3 poderem apresentar vantagens para o tratamento desses distúrbios (Weyer *et al.*, 1999).

A heterogeneidade dos receptores α -adrenérgicos também foi demonstrada atualmente. A distinção inicial foi baseada em considerações funcionais e anatômicas em uma época que se acreditava que a norepinefrina e outros agonistas α -adrenérgicos podiam inibir profundamente a liberação de norepinefrina pelos neurônios (ver Starke, 1987; ver também Fig. 6.4). Na verdade, quando os nervos simpáticos são estimulados na presença de certos antagonistas α -adrenérgicos, a quantidade de norepinefrina liberada por cada impulso nervoso aumenta acentuadamente. Este efeito inibitório por *feedback* da norepinefrina sobre sua própria liberação das terminações neurais é mediado por receptores α farmacologicamente diferentes dos receptores α pós-sinápticos clássicos. Consequentemente, esses receptores α pré-sinápticos foram denominados α_2 , enquanto os receptores α "excitatórios" pós-sinápticos foram denominados α_1 (ver Langer, 1997). Compostos como a clonidina são agonistas mais potentes nos receptores α_2 que nos α_1 ; já a fenilefrina e a metoxamina ativam seletivamente os receptores pós-sinápticos α_1 . Embora existam poucas evidências sugerindo que os receptores adrenérgicos α_1 funcionem em níveis pré-sinápticos no sistema nervoso autônomo, atualmente está claro que os receptores adrenérgicos α_2 também estão presentes em locais pós-juncionais ou extrajuncionais de diversos tecidos. Por exemplo, a estimulação

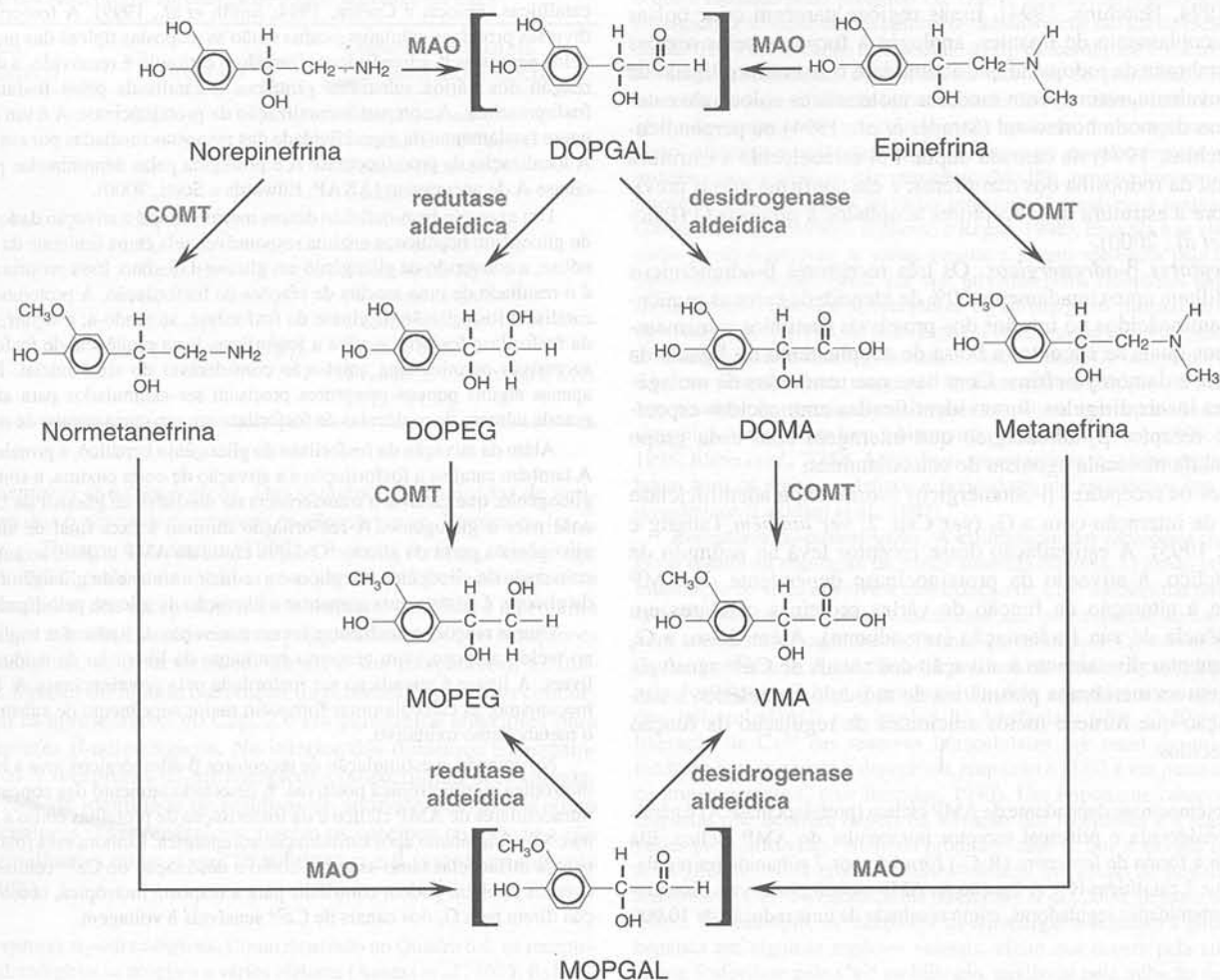


Fig. 6.5 Etapas da disposição metabólica das catecolaminas.

- Tanto a norepinefrina como a epinefrina são inicialmente desaminadas por oxidação pela monoaminooxidase (MAO) em 3,4-di-hidroxi-fenilglicolaldeído (DOPGAL) e a seguir reduzidas em 3,4-di-hidroxi-feniletilenoglicol (DOPEG) ou oxidadas em ácido 3,4-di-hidroxi-mandélico (DOMA). Alternativamente, primeiro elas podem ser metiladas pela catecol-O-metiltransferase (COMT) em normetanefrina e metanefrina, respectivamente. A maioria dos produtos de ambos os tipos de reação é então metabolizada por outras enzimas para formar os principais produtos excretados no sangue e na urina, o 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilenoglicol (MOPEG ou MHPG) e o ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (VMA). O MOPEG livre é amplamente convertido em VMA. O glicol e, até certo ponto, as aminas O-metiladas e as catecolaminas, podem ser conjugados com sulfatos ou glicuronídeos correspondentes. (Modificado de Axelrod, 1966; e outros.)

de receptores α_2 pós-juncionais no cérebro está associada à redução da atividade simpática no SNC e parece ser responsável por um componente importante do efeito anti-hipertensivo de fármacos como a clonidina (ver Cap. 10). Desse modo, o conceito anatômico de receptores pré-juncionais α_2 e pós-juncionais α_1 foi abandonado em favor de uma classificação farmacológica e funcional (ver Quadro 6.3).

A clonagem revelou maior heterogeneidade entre os receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos (Bylund, 1992). Há 3 receptores α_1 -adrenérgicos definidos farmacologicamente (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} ; ver Quadro 6.5), com diferentes seqüências e distribuição tecidual. Apesar disso, as propriedades específicas dos diferentes subtipos de receptores α_1 -adrenérgicos, em sua maioria, não foram elucidadas. Há 3 subtipos clonados de receptores α_2 -adrenérgicos (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} ; Quadro 6.5). Existem diferentes padrões de distribuição desses subtipos no cérebro e é provável que pelo menos o subtipo α_{2A} possa agir como auto-receptor pré-sináptico (Aantaa *et al.*, 1995; Lakhani *et al.*, 1997).

Bases moleculares da função dos receptores adrenérgicos.

As respostas que se seguem à ativação de todos os tipos de receptores adrenérgicos parecem resultar dos efeitos mediados pela proteína G na produção de segundos mensageiros e na atividade dos canais iônicos. Como discutido no Cap. 2, esses sistemas envolvem a interação de 3 proteínas — o receptor, a proteína G de acoplamento e as enzimas efetoras ou os canais iônicos. As vias se superpõem amplamente àquelas discutidas para os receptores muscarínicos e estão resumidas no Quadro 6.4.

Estrutura dos receptores adrenérgicos. Os receptores adrenérgicos constituem uma família de proteínas estreitamente relacionadas. Também se relacionam estrutural e funcionalmente com os receptores de uma ampla gama de outros hormônios e neurotransmissores que se acoplam às proteínas G (Lefkowitz, 2000). Essa família mais ampla de receptores compreende os receptores muscarínicos da acetilcolina e até o “fotorreceptor” visual, a rodopsina (ver Cap. 2). Estudos de acoplamento do ligante, marcação local dirigida e mutagênese revelaram que as regiões transmembrana con-

servadas são fundamentais para a ligação dos ligantes (Strader, *et al.*, 1994; Hutchins, 1994). Essas regiões parecem criar bolsas para o acoplamento de ligantes, análogas à formada pelas regiões transmembrana da rodopsina que acomodam o cromóforo ligado de modo covalente, retinal, com modelos moleculares colocando catecolaminas de modo horizontal (Strader *et al.*, 1994) ou perpendicular (Hutchins, 1994) na camada dupla. Foi estabelecida a estrutura em cristal da rodopsina dos mamíferos, e ela confirma várias previsões sobre a estrutura dos receptores acoplados à proteína G (Palczewski *et al.*, 2000).

Receptores β -adrenérgicos. Os três receptores β -adrenérgicos compartilham aproximadamente 60% de identidade entre as seqüências de aminoácidos no interior dos prováveis domínios transmembrana, nos quais se encontra a bolsa de acoplamento do ligante da epinefrina e da norepinefrina. Com base nos resultados de mutagenese para locais dirigidos, foram identificados aminoácidos específicos no receptor β_2 -adrenérgico que interagem com cada grupo funcional da molécula agonista de catecolaminas.

Todos os receptores β -adrenérgicos estimulam a adenililciclase através da interação com a G_s (ver Cap. 2; ver também Taussig e Gilman, 1995). A estimulação desse receptor leva ao acúmulo de AMP cíclico, à ativação da proteinocinase dependente de AMP cíclico e à alteração da função de várias proteínas celulares em consequência de sua fosforilação (ver adiante). Além disso, a G_s pode aumentar diretamente a ativação dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem na membrana plasmática do músculo esquelético e cardíaco, ação que fornece meios adicionais de regulação da função desses tecidos.

A proteinocinase dependente de AMP cíclico (proteinocinase A) é geralmente considerada o principal receptor intracelular do AMP cíclico. Ela existe sob a forma de tetrâmero (R_2C_2) formado por 2 subunidades reguladoras (R) e 2 catalíticas (C). A ligação do AMP cíclico promove a dissociação das subunidades reguladoras, como resultado de uma redução de 10.000

a 100.000 vezes da afinidade de R por C, levando à ativação das subunidades catalíticas (Francis e Corbin, 1994; Smith *et al.*, 1999). A fosforilação de diversas proteínas celulares produz então as respostas típicas das produzidas pelos agonistas β -adrenérgicos. Quando o estímulo é removido, a desfosforilação dos vários substratos protéicos é catalisada pelas fosfatases das fosfoproteínas. A compartimentalização da proteinocinase A é um determinante fundamental da especificidade das respostas mediadas por essa cinase. A localização da proteinocinase A é protegida pelas denominadas proteinocinase A de ancoragem (AKAP; Edwards e Scott, 2000).

Um exemplo bem-definido desses mecanismos é a ativação da fosforilase do glicogênio hepático, a enzima responsável pela etapa limitante da glicogenólise, a conversão de glicogênio em glicose-1-fosfato. Essa própria ativação é o resultado de uma cascata de reações de fosforilação. A proteinocinase A catalisa a fosforilação da cinase da fosforilase, ativando-a; a seguir, a cinase da fosforilase fosforila e ativa a fosforilase. Essa seqüência de fosforilações sucessivas permite uma ampliação considerável do sinal inicial. Portanto, apenas alguns poucos receptores precisam ser estimulados para ativar um grande número de moléculas de fosforilase em um curto espaço de tempo.

Além da ativação da fosforilase do glicogênio hepático, a proteinocinase A também catalisa a fosforilação e a ativação de outra enzima, a sintetase do glicogênio, que catalisa a transferência de unidades de glicosil da UDP-glicose para o glicogênio. A fosforilação diminui a taxa final de síntese de glicogênio a partir da glicose. O duplo efeito do AMP cíclico, ao aumentar a conversão de glicogênio em glicose e reduzir a síntese de glicogênio a partir da glicose, é aditivo para aumentar a liberação de glicose pelo fígado.

Outras reações semelhantes levam à ativação da lipase dos triglicerídios no tecido adiposo, com aumento resultante da liberação de ácidos graxos livres. A lipase é ativada ao ser fosforilada pela proteinocinase A. Por esse mecanismo, as catecolaminas fornecem maior suprimento de substrato para o metabolismo oxidativo.

No coração, a estimulação de receptores β -adrenérgicos leva a respostas inotrópica e cronotrópica positivas. É detectado aumento das concentrações intracelulares de AMP cíclico e da fosforilação de proteínas como a troponina e a fosfolambano após estimulação adrenérgica. Embora essa fosforilação pareça influenciar tanto as ações como a destinação do Ca^{2+} celular, outros eventos também podem contribuir para a resposta inotrópica, como a ativação direta pela G_s dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem.

Quadro 6.3 Características dos subtipos de receptores adrenérgicos¹

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	TECIDO	RESPOSTAS
α_1^2	Epi \geq NE \gg Iso Fenilefrina	Prazosina	Musculatura lisa vascular Musculatura lisa geniturinária Fígado ³ Musculatura lisa intestinal Coração	Contração Contração Glicogenólise; gliconeogênese Hiperpolarização e relaxamento Aumento da força contrátil; arritmias
α_2^2	Epi \geq NE \gg Iso Clonidina	Ioimbina	Ilhotas pancreáticas (células β) Plaquetas Terminais neurais Musculatura lisa vascular	Diminuição da secreção de insulina Agregação Redução da liberação de NE Contração
β_1	Iso $>$ Epi = NE Dobutamina	Metoprolol CGP 20712A	Coração Células justaglomerulares	Aumento da força e da frequência de contração e da velocidade de condução do nodo AV Aumento da secreção de renina
β_2	Iso $>$ Epi \gg NE Terbutalina	ICI 118551	Musculatura lisa (vascular, brônquica, gastrointestinal e geniturinária) Musculatura esquelética Fígado ³	Relaxamento Glicogenólise; captação de K^+ Glicogenólise; gliconeogênese
β_3^4	Iso = NE $>$ Epi BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A	Tecido adiposo	Lipólise

¹ Este quadro oferece exemplos de fármacos que agem nos receptores adrenérgicos e da localização dos subtipos de receptores adrenérgicos.

² São conhecidos pelo menos 3 subtipos de receptores adrenérgicos α_1 e α_2 , porém as diferenças entre seus mecanismos de ação não foram claramente definidas.

³ Em algumas espécies (p. ex., no rato), as respostas metabólicas no fígado são mediadas por receptores α_1 -adrenérgicos, enquanto em outras (p. ex., no cão) os receptores envolvidos são predominantemente β_2 -adrenérgicos. Ambos os tipos de receptores parecem contribuir para as respostas nos seres humanos.

⁴ As respostas metabólicas nos adipócitos e em alguns outros tecidos com características farmacológicas atípicas podem ser mediadas por esse subtipo de receptor. A maioria dos antagonistas do receptor β -adrenérgico (inclusive o propranolol) não bloqueia essas respostas.

NOTA: Epi, epinefrina; NE, norepinefrina; Iso, isoproterenol.

Quadro 6.4 Receptores adrenérgicos e seus sistemas efetores

RECEPTOR ADRENÉRGICO	PROTEÍNA G	EXEMPLO DE ALGUNS EFETORES BIOQUÍMICOS
β_1	G_s	↑ adenililciclase ↑ canais de Ca^{2+} tipo L
β_2	G_s	↑ adenililciclase
β_3	G_s	↑ adenililciclase
Subtipos α_1	G_q	↑ fosfolipase C
	G_q	↑ fosfolipase D
	$G_q, G_i/G_o$	↑ fosfolipase A_2
	G_q	? ↑ canais de Ca^{2+}
Subtipos α_2	G_i 1, 2 ou 3	↓ adenililciclase
	G_i (subunidades $\beta\gamma$)	↑ canais de K^+
	G_o	↓ canais de Ca^{2+} (tipos L e N)
	?	↑ PLC, PLA_2

Receptores α -adrenérgicos. Das seqüências concluídas de aminoácidos dos 6 genes de receptores α -adrenérgicos, 3 genes α_1 (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} ; Zhong e Minneman, 1999) e 3 genes α_2 (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} ; Bylund, 1992) estão de acordo com o paradigma bem estabelecido dos 7 domínios dos receptores transmembrana acoplados à proteína G. Embora não tão exaustivamente pesquisados como os receptores β -adrenérgicos, as características gerais e sua relação com as funções de ligação do ligante e ativação da proteína G parecem concordar com as apresentadas no Cap. 2 e em parágrafos anteriores para os receptores β -adrenérgicos. No interior dos domínios transmembrana, os 3 receptores α_1 -adrenérgicos compartilham aproximadamente 75% de identidade de resíduos de aminoácidos, assim como os 3 receptores α_2 -adrenérgicos, porém os subtipos α_1 e α_2 não são mais semelhantes entre si que os subtipos α e β (aproximadamente 30%-40%).

Receptores α_2 -adrenérgicos. Como mostrado no Quadro 6.4, os receptores α_2 -adrenérgicos se acoplam a vários efetores (Aantaa *et al.*, 1995; Bylund, 1992). A inibição da atividade da adenililciclase foi o primeiro efeito observado, mas na verdade em alguns sistemas essa enzima é estimulada pelos receptores α_2 , pelas subunidades $\beta\gamma$ da G_i ou por estimulação direta fraca da G_s . O significado fisiológico desses últimos processos ainda não é conhecido. Os receptores α_2 -adrenérgicos ativam os canais de K^+ controlados pela proteína G, levando à hiperpolarização da membrana. Em alguns casos, (p. ex., nos neurônios colinérgicos no plexo mioentérico), isto pode depender de Ca^{2+} , enquanto em outros (p. ex., nos receptores muscarínicos da acetilcolina nos miócitos atriais), não depende e resulta do acoplamento direto mediado pela proteína G entre os receptores e os canais de K^+ . Os receptores α_2 -adrenérgicos também são capazes de inibir os canais de Ca^{2+} controlados por voltagem,

o que é mediado pelas proteínas G_o . Outros sistemas de segundos mensageiros ligados à ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos são a aceleração da troca de Na^+/H^+ , a estimulação da atividade da β_2 , da fosfolipase C e a mobilização do ácido araquidônico, o aumento da hidrólise do polifosfoinositídeo e o aumento da disponibilidade intracelular de Ca^{2+} . O último está envolvido no efeito de contração do músculo liso dos agonistas dos receptores α_2 . Além disso, atualmente está claro que os receptores α_2 -adrenérgicos ativam as proteinocinasas ativadas por mitogênio (MAPS), provavelmente mediante a liberação de subunidades $\beta\gamma$ pelas proteínas G sensíveis à toxina *pertussis* (Della Rocca *et al.*, 1997; Richman e Regan, 1998). Essa via e as vias relacionadas levam à ativação de vários eventos a jusante mediados pela tirosinocinase, sendo remanescentes das vias ativadas pelos receptores peptídicos da tirosinocinase. Embora os receptores α_2 -adrenérgicos possam ativar vários tipos diferentes de vias de sinalização, a contribuição exata de cada uma para diversos processos fisiológicos não foi esclarecida. Os receptores α_{2A} -adrenérgicos desempenham um papel fundamental na inibição da liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas e na supressão da descarga simpática cerebral que leva à hipotensão (MacMillan *et al.*, 1996; Docherty, 1998; Kable *et al.*, 2000). Além disso, os receptores α_{2A} -adrenérgicos contribuem para os efeitos sedativos e poupadores de anestésicos dos agonistas α_2 -seletivos (Lakhlani *et al.*, 1997).

Receptores α_1 -adrenérgicos. A estimulação dos receptores α_1 -adrenérgicos resulta na regulação de vários sistemas efetores. O modo primário de transdução de sinal envolve a mobilização de Ca^{2+} intracelular das reservas endoplasmáticas. Acredita-se atualmente que esse aumento do Ca^{2+} intracelular resulte da ativação das isoformas da fosfolipase C_β através da família G_q das proteínas G. A hidrólise dos polifosfoinositídeos ligados à membrana pela fosfolipase C leva à produção de dois segundos mensageiros — o diacilglicerol (DAG) e o inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). O IP_3 estimula a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares por meio de um processo mediado por um receptor específico, enquanto o DAG é um potente ativador da proteinocinase C (ver Berridge, 1993). Um importante componente das respostas que ocorrem depois da ativação dos receptores é a regulação de várias proteinocinasas. Além da proteinocinase C, que é ativada por Ca^{2+} e diacilglicerol, essas proteinocinasas incluem um grupo de proteinocinasas sensíveis ao Ca^{2+} e à calmodulina (Dempsey *et al.*, 2000; Braun e Schulman, 1995). Por exemplo, os receptores α_1 -adrenérgicos regulam a glicogenólise hepática em algumas espécies animais, efeito que ocorre pela ativação da cinase fosforilase pelo Ca^{2+} mobilizado, auxiliado pela inibição da sintetase do glicogênio causada pela fosforilação mediada por proteinocinase C. A proteinocinase C fosforila muitos substratos, inclusive proteínas de membrana como canais, bombas e proteínas de trocas iônicas (p. ex., ATPase do transporte de Ca^{2+}), efeitos que presumivelmente levam à regulação de várias condutâncias iônicas.

A estimulação α_1 -adrenérgica da fosfolipase A_2 leva à liberação de araquidonato livre, que é então metabolizado pelas vias da ciclooxigenase e da lipooxigenase em prostaglandinas e leucotrienos bioativos, respectivamente (ver Cap. 26). A estimulação da atividade da fosfolipase A_2 por diversos agonistas (inclusive a epinefrina que age nos receptores α_1 -adrenérgicos) é observada em muitos tecidos e linhagens celulares, sugerindo que

Quadro 6.5 Subtipos de receptores α -adrenérgicos

SUBTIPO FARMACOLÓGICO	GENE LOCALIZADO NO CROMOSSOMO HUMANO Nº	AGONISTAS SELETIVOS	ANTAGONISTAS SELETIVOS	LOCALIZAÇÃO NOS TECIDOS
α_{1A}	8	—	5-metilurapidil (+)-niguldipina	Coração, fígado, cerebelo, córtex cerebral, próstata, pulmão, canal deferente
α_{1B}	5	—	Tansulosina (comparado ao α_{1B}) WB4101 (baixa afinidade)	Rim, baço, aorta, pulmão, córtex cerebral
α_{1D}	20	—	—	Aorta, córtex cerebral, próstata, hipocampo
α_{2A}	10	Oximetazolina	—	Plaquetas, córtex cerebral, <i>locus ceruleus</i> , medula espinhal
α_{2B}	2	—	Prazosina;* ARC 239†	Fígado, rim
α_{2C}	4	—	Prazosina;* ARC 239†	Córtex cerebral

* A prazosina também é uma antagonista não-seletiva para os subtipos de receptores adrenérgicos α_1 .† O ARC 239 bloqueia o subtipo α_{2B} com mais potência que o subtipo α_{2C} .

esse efector seja fisiologicamente importante. A fosfolipase D faz a hidrólise da fosfatidilcolina para gerar ácido fosfatídico (PA). Embora o próprio ácido fosfatídico possa atuar como segundo mensageiro liberando Ca^{2+} das reservas intracelulares, ele também é metabolizado ao segundo mensageiro DAG. Estudos recentes demonstraram que a fosfolipase D é um efector do fator de ribosilação do (ARF), sugerindo que a fosfolipase D possa ser importante no transporte transmembrana. Finalmente, algumas evidências no músculo liso vascular sugerem que os receptores α_1 -adrenérgicos sejam capazes de regular os canais de Ca^{2+} através da proteína G.

Na maioria dos músculos lisos, os aumentos das concentrações intracelulares de Ca^{2+} acabam causando contração em consequência da ativação das proteinocinasas sensíveis ao Ca^{2+} como a cinase da cadeia leve da miosina dependente de calmodulina; a fosforilação da cadeia leve de miosina está associada ao desenvolvimento de tensão (Stull *et al.*, 1990). Já o aumento das concentrações intracelulares de Ca^{2+} resultante da estimulação dos receptores α_1 -adrenérgicos do músculo liso gastrointestinal causa hiperpolarização e relaxamento pela ativação dos canais de K^+ dependentes de Ca^{2+} (ver McDonald *et al.*, 1994).

Como para os receptores α_2 descritos anteriormente, há evidências consideráveis demonstrando que os receptores α_1 ativam as MAPK e outras cinases, como a cinase do IP_3 , levando a importantes efeitos sobre o crescimento e a proliferação celulares (Dorn e Brown, 1999; Gutkind, 1998). Por exemplo, a estimulação prolongada dos receptores α_1 promove o crescimento de miócitos cardíacos e de células de músculo liso vascular.

Localização dos receptores adrenérgicos. Os receptores adrenérgicos α_2 e β_2 localizados nas terminações nervosas pré-sinápticas desempenham papéis importantes na regulação da liberação de neurotransmissor pelas terminações nervosas simpáticas. Os receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos também podem mediar a inibição da liberação de outros neurotransmissores, além da norepinefrina, nos sistemas nervosos central e periférico. Ambos os receptores adrenérgicos α_2 e β_2 também se encontram nos locais pós-sinápticos, por exemplo, em muitos tipos de neurônios no cérebro. Nos tecidos periféricos, os receptores α_2 -adrenérgicos pós-sinápticos são encontrados nas células vasculares e em outras células do músculo liso (onde medeiam a contração), nos adipócitos e em muitos tipos de células epiteliais secretoras (intestinais, renais, endócrinas). Os receptores β_2 -adrenérgicos pós-sinápticos podem ser encontrados no miocárdio (onde medeiam a contração) e também nas células vasculares e em outras células da musculatura lisa (onde medeiam o relaxamento). Tanto os receptores adrenérgicos α_2 como os β_2 podem ser encontrados em locais relativamente distantes das terminações nervosas que liberam norepinefrina. Esses receptores extrajuncionais são tipicamente encontrados nas células do músculo liso vascular e nos elementos sanguíneos (plaquetas e leucócitos), podendo ser ativados seletivamente pelas catecolaminas circulantes, em particular a epinefrina.

Já os receptores adrenérgicos α_1 e β_1 parecem estar localizados principalmente nas adjacências imediatas das terminações nervosas adrenérgicas nos órgãos-alvo periféricos, estrategicamente colocados para serem ativados durante a estimulação desses nervos. Tais receptores também são amplamente distribuídos no cérebro dos mamíferos.

As distribuições celulares dos 3 subtipos dos receptores adrenérgicos α_1 e α_2 ainda não foram totalmente compreendidas. A hibridização *in situ* do mRNA do receptor e dos anticorpos específicos para os subtipos de receptores indicou que os receptores adrenérgicos α_{2A} no cérebro podem ser tanto pré como pós-sinápticos. Tais achados e outros estudos indicam que esse subtipo de receptor funciona como um auto-receptor pré-sináptico nos neurônios noradrenérgicos centrais (Aantaa *et al.*, 1995; Lakhani *et al.*, 1997). Utilizando abordagens semelhantes, o mRNA do receptor α_{1A} foi observado como o subtipo de mensagem dominante expresso no músculo liso da próstata (Walden *et al.*, 1997).

Resistência às catecolaminas. A exposição de células e tecidos sensíveis às catecolaminas e aos agonistas adrenérgicos causa uma diminuição progressiva de sua capacidade de responder a tais agentes, fenômeno que tem sido denominado de várias maneiras — *estado refratário*, *dessensibilização* ou *taquifilaxia* — e limita significativamente a eficácia terapêutica e a duração da ação das catecolaminas e de outros agentes (ver Cap. 2). Embora as descrições dessas alterações adaptativas sejam comuns, seus mecanismos não são totalmente compreendidos, tendo sido estudados de modo mais

exaustivo nas células que sintetizam AMP cíclico em resposta aos agonistas dos receptores β -adrenérgicos.

Há evidências de vários pontos de regulação da resposta, inclusive em receptores, proteínas G, adenililciclase e fosfodiesterase dos nucleotídeos cíclicos. O padrão de refratariedade varia de acordo com a extensão em que esses diferentes componentes são modificados. Em alguns casos, especialmente quando os próprios receptores são alterados, a dessensibilização pode se limitar às ações dos agentes β -adrenérgicos, o que costuma ser denominado *dessensibilização homóloga*. Em outros casos, a estimulação de um agonista β -adrenérgico pode diminuir a resposta em uma grande variedade de estimuladores da síntese do AMP cíclico mediados por receptores. Embora essa dessensibilização heteróloga possa resultar de alterações nos receptores, também pode envolver perturbações de elementos mais distais da via de sinalização.

Um dos mecanismos mais importantes para a regulação rápida da função dos receptores β -adrenérgicos é a estimulação agonista da fosforilação dos receptores, que leva à redução da sensibilidade da futura estimulação por catecolaminas. Os receptores podem ser fosforilados por várias proteinocinasas diferentes, mas em todos os casos o resultado final é o mesmo: a redução do acoplamento a G_s e a redução da estimulação da adenililciclase.

Mecanismos de dessensibilização heteróloga. Uma proteinocinase que fosforila os receptores acoplados à G_s é a proteinocinase A, estimulada pela ativação da adenililciclase mediada pelos receptores β -adrenérgicos e elevação subsequente dos níveis intracelulares de AMP cíclico. Essa cinase permite assim a conclusão de uma alça de regulação em *feedback* negativo, fosforilando e dessensibilizando o receptor responsável pela sua estimulação (Hausdorff *et al.*, 1990). Esses locais de fosforilação da proteinocinase A nos receptores β_2 -adrenérgicos foram mapeados na porção distal da terceira alça citoplasmática e na parte proximal do terminal carboxila da extremidade citoplasmática do receptor, com a dessensibilização heteróloga sendo comparável à fosforilação do resíduo na terceira alça citoplasmática (Clark *et al.*, 1989; designada como P_2 , ver Fig. 6.6). A fosforilação presumivelmente altera a conformação do receptor, comprometendo assim seu acoplamento à G_s (ver Fig. 6.6).

Mecanismos de dessensibilização homóloga. Uma proteinocinase dirigida ao receptor, denominada *cinase do receptor β -adrenérgico* (β ARK), fosforila os receptores apenas quando eles estão ocupados por um agonista (Benovic *et al.*, 1986). Subseqüentemente, descobriu-se que a β ARK é membro da família de pelo menos 6 *cinases de receptor acopladas à proteína G* (GRK) que fosforilam e regulam uma ampla gama de receptores acoplados à proteína G. Como apenas as formas "ativadas" ocupadas pelos agonistas dos receptores β -adrenérgicos e de outros receptores são substratos para as GRK, estas enzimas fornecem um mecanismo para obter dessensibilização *homóloga* ou *específica ao agonista*. As GRK compartilham uma organização estrutural semelhante (Krupnick e Benovic, 1998; Pitcher *et al.*, 1998). Por exemplo, a função do "receptor" visual de luz rodopsina é regulada por uma enzima semelhante, a rodopsina cinase, atualmente denominada GRK1. Embora a GRK1 seja preferencialmente expressa nos bastonetes e cones da retina, a GRK2 é amplamente expressa em diversos tipos celulares. Com exceção da rodopsina cinase, não se sabe com certeza quais GRK regulam que receptores. Quando os receptores β -adrenérgicos são ativados pelos agonistas, interagem com G_s , dissociando-a em subunidades α_s e $\beta\gamma$ (ver Cap. 2). O complexo de subunidades $G_{\beta\gamma}$ ligado à membrana plasmática por um grupo lipídico (geranilgeranil), parece proteger ou estabilizar a associação β ARK (GRK2) com a membrana plasmática, facilitando a fosforilação do receptor ocupado pelo agonista e ativado em múltiplos resíduos de serina localizados perto do terminal carboxila da extremidade citoplasmática do receptor (Fig. 6.6).

A GRK3 também contém um domínio de ligação $\beta\gamma$. A GRK4 e a GRK6 são palmitoiladas e a GRK5 contém 2 domínios básicos de ligação a fosfolípidos (Krupnick e Benovic, 1998). As GRK também foram implicadas na fosforilação de muitos outros receptores acoplados à proteína G, incluindo os receptores adrenérgicos α_{1B} e α_{2A} , receptores de trombina, angiotensina II e muitos outros agentes. Os inibidores da atividade da GRK podem reduzir o desenvolvimento de dessensibilização. A superexpressão de GRK2 nas

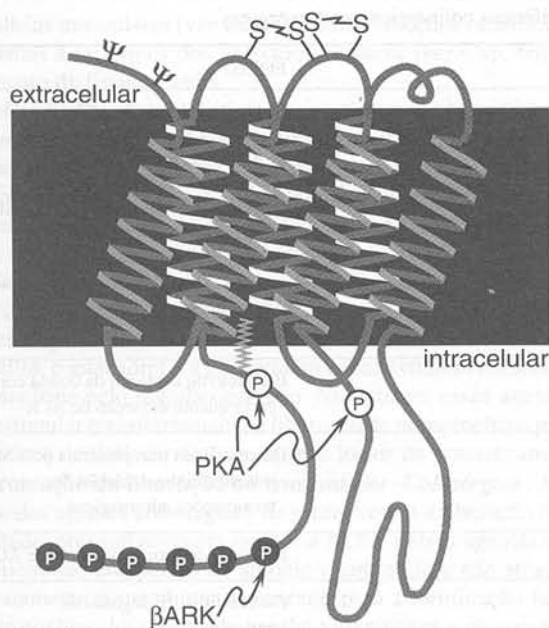


Fig. 6.6 Locais de fosforilação no receptor β -adrenérgico.

- Na parte extracelular desse modelo de receptor, S-S representa as pontes dissulfeto propostas em 2 alças extracelulares. Na direção do terminal amina, são mostrados os dois locais consensuais de glicosilação ligada ao N(ψ). No lado citoplasmático desse modelo são mostrados os locais de fosforilação pela proteinocinase dependente de AMP cíclico (PKA; mostrada como P nos círculos abertos) e a cinase do receptor β -adrenérgico (β ARK; mostrada como P em círculos cheios). A fosforilação do terminal C do receptor β -adrenérgico pela β ARK leva à ligação subsequente de β -arrestina e à ruptura do acoplamento funcional entre os receptores β -adrenérgicos e G_s . A fosforilação de P pela proteinocinase dependente de AMP cíclico medeia a dessensibilização heteróloga do receptor. A linha em ziguezague indica a molécula palmitoil ligada de modo covalente a Cys-341 do receptor β_2 -adrenérgico. (Modificado de Collins *et al.*, 1992, com permissão.)

células do coração atenua as respostas β -adrenérgicas nessas células (Koch *et al.*, 1995). Curiosamente, há evidências de aumento da expressão de GRK no miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, que frequentemente apresentam enfraquecimento das respostas aos agonistas β -adrenérgicos (Ungerer *et al.*, 1993).

Ao contrário da situação da fosforilação do receptor mediada pela proteinocinase A, a modificação covalente do receptor acoplado à proteína G apenas pela GRK não é suficiente para dessensibilizar totalmente a função do receptor. De preferência, deve ocorrer uma segunda reação na qual uma proteína "interruptora" se ligue ao receptor fosforilado e presumivelmente iniba estericamente seu acoplamento funcional à G_s . Essa proteína, denominada β -arrestina, faz parte de uma família de proteínas que desempenham essa função em diferentes sistemas de receptores (Krupnick e Benovic, 1998; Lefkowitz, 1998). A proteína homóloga do sistema visual é denominada arrestina. A proteína arrestina se liga muito mais rapidamente às formas do receptor fosforiladas pela GRK que às formas não-fosforiladas. A ligação de uma arrestina ao receptor fosforilado desempenha um papel fundamental na atenuação da sinalização do receptor em resposta aos agonistas.

Os agonistas também promovem um sequestro (internalização) rápido (minutos) e reversível de seus receptores e uma "modulação negativa" mais lenta (horas) dos receptores nos quais o número real de receptores na célula diminui. A função de sequestro dos receptores não é totalmente compreendida. Curiosamente, há evidências sugerindo que a internalização do receptor é importante para algumas (Daaka *et al.*, 1998), porém não todas, ativações da MAP cinase mediadas pelo receptor acoplado à proteína G (Schramm e Limbird, 1999; Pierce *et al.*, 2000). Quantitativamente, o sequestro pode não contribuir de modo significativo para os mecanismos intrínsecos de dessensibilização, particularmente porque em muitas células há um alto grau de amplificação entre a ocupação do receptor β -adrenérgico e as respostas finais mediadas pelo AMP cíclico. No entanto, algumas evidências sugerem que

isso possa levar a desfosforilação e ressensibilização do receptor. Além disso, a modulação negativa do número de receptores contribui para a dessensibilização prolongada da função do receptor, sendo indubitavelmente mediada por vários processos diferentes, que compreendem alterações na taxa de renovação do receptor, transcrição dos genes dos receptores e renovação do mRNA do receptor. Tais processos são complexos e pouco compreendidos atualmente (Collins *et al.*, 1992).

Há evidências da possibilidade de sequestro, internalização e modulação negativa dos receptores α_2 , embora existam importantes diferenças entre os vários subtipos (Saunders e Limbird, 1999; Heck e Bylund, 1998). Além disso, alguns estudos demonstraram fosforilação e internalização dos receptores α_1 após sua ativação por um agonista (Wang *et al.*, 1997; Diviani *et al.*, 1997; Garcia-Sainz *et al.*, 2000).

RELAÇÕES ENTRE OS SISTEMAS NERVOSO E ENDÓCRINO

O conceito da secreção de "humores" em certos locais para agir em outras partes do corpo remonta a Aristóteles. Em termos atuais, a teoria da transmissão neuro-humoral, como seu próprio nome indica, implica uma semelhança ao menos superficial entre os sistemas nervoso e endócrino. No entanto, atualmente já deve estar claro que as semelhanças são consideravelmente maiores, particularmente no que diz respeito ao sistema nervoso autônomo. Na regulação da homeostasia, o sistema nervoso autônomo é responsável pelos ajustes rápidos às alterações do ambiente, que ele efetua tanto nas sinapses ganglionares como nas terminações pós-ganglionares, pela liberação de agentes químicos que agem de modo transitório nos locais em que são liberados. O sistema endócrino, por outro lado, regula as adaptações mais lentas, mais gerais, pela liberação de hormônios na circulação sistêmica para agir durante minutos, horas ou dias em locais distantes, múltiplos. Ambos os sistemas têm importantes representações centrais no hipotálamo, onde estão integrados entre si e sob influências subcorticais, corticais e espinhais. Pode-se então dizer que a teoria neuro-humoral oferece um conceito unitário do funcionamento dos sistemas nervoso e endócrino, no qual as diferenças estão grandemente relacionadas com as distâncias percorridas pelos mediadores liberados.

CONSIDERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

As seções precedentes contêm várias referências às ações de fármacos considerados como instrumentos básicos de dissecação e elucidação de mecanismos fisiológicos. Nesta seção, apresentamos uma classificação dos fármacos que agem no sistema nervoso periférico e em seus órgãos efetores em alguma etapa da neurotransmissão. Nos próximos capítulos, assim como em outras partes deste texto, será descrita a farmacologia sistemática dos membros mais importantes de cada uma dessas classes.

Cada etapa envolvida na neurotransmissão (ver Fig. 6.2) representa um ponto potencial de intervenção terapêutica, o que está ilustrado no diagrama do terminal adrenérgico e seu local pós-juncional (Fig. 6.4). Os fármacos que alteram os processos envolvidos em cada etapa da transmissão, tanto na junção colinérgica como na adrenérgica, estão resumidos no Quadro 6.6, em que relacionamos os agentes representativos que atuam pelos mecanismos descritos adiante.

Interferência na síntese ou na liberação do transmissor. Colinérgica. O hemicolínio (HC-3), um composto sintético, bloqueia o sistema de transporte pelo qual a colina se acumula nas terminações das fibras colinérgicas, limitando assim a síntese da ACh armazenada disponível para liberação (Birks e MacIntosh, 1957). O vesamicol bloqueia o transporte de ACh para as vesículas de armazenamento, impedindo sua liberação. O local na terminação nervosa pré-sináptica em que ocorre o bloqueio da liberação de ACh pela toxina botulínica foi discutido anteriormente; a morte em geral ocorre por paralisia respiratória, a menos que os pacientes com insuficiência respiratória recebam ventilação mecânica. Injetada localmente, a toxina botulínica é utilizada no tratamento de distonias

Quadro 6.6 Tipo de ação dos agentes representativos nas junções neuroefetoras periféricas colinérgicas e adrenérgicas

MECANISMO DE AÇÃO	SISTEMA	AGENTES	EFEITO
1. Interferência na síntese do transmissor	Colinérgico	Inibidores da acetilcolina transferase	Depleção mínima de ACh
	Adrenérgico	α -metiltirosina	Depleção de norepinefrina
2. Transformação metabólica pela mesma via que a do precursor do transmissor	Adrenérgico	Metildopa	Deslocamento da norepinefrina pelo falso transmissor (α -metilnorepinefrina)
3. Bloqueio do sistema de transporte na membrana do terminal do nervo	Adrenérgico	Cocaína, imipramina	Acúmulo de norepinefrina nos receptores
	Colinérgico	Hemicolinio	Bloqueio da captação da colina com conseqüente depleção de ACh
4. Bloqueio do sistema de transporte na membrana do grânulo (vesícula) de armazenamento	Adrenérgico	Reserpina	Destruição da norepinefrina pela MAO mitocondrial e depleção das terminações adrenérgicas
	Colinérgico	Vesamicol	Bloqueio do armazenamento de ACh
5. Promoção da neuroexocitose ou deslocamento do transmissor do terminal do axônio	Colinérgico	Latrotoxinas	Colinomimético seguido de anticolinérgico
	Adrenérgico	Anfetamina, tiramina	Simpaticomimético
6. Prevenção da liberação do transmissor	Colinérgico	Toxina botulínica	Anticolinérgico
	Adrenérgico	Bretflíio, guanadrel	Antiadrenérgico
7. Mimetização do transmissor no receptor pós-sináptico	Colinérgico Muscarínico Nicotínico ²	Muscarina, metacolina ¹ Nicotina, epibatidina	Colinomimético Colinomimético
	Adrenérgico α_1 α_2	Fenilefrina Clonidina	Simpaticomimético Simpaticomimético (periférico) Redução da estimulação simpática (SNC)
	$\beta_{1,2}$ β_1	Isoproterenol Dobutamina	β -adrenomimético não-seletivo Estimulação cardíaca seletiva (mas também ativa os receptores α_1)
	β_2	Terbutalina	Inibição seletiva da contração da musculatura lisa
	Colinérgico Muscarínico Nicotínico, N_M ² Nicotínico, N_M ³	Atropina ¹ <i>d</i> -tubocurarina Trimetafano	Bloqueio muscarínico Bloqueio neuromuscular Bloqueio ganglionar
	Adrenérgico α	Fenoxibenzamina	Bloqueio α -adrenérgico (irreversível)
	$\beta_{1,2}$ β_1 β_2	Fentolamina Propranolol Metoprolol	Bloqueio α -adrenérgico (reversível) Bloqueio β -adrenérgico Bloqueio adrenérgico seletivo (cardíaco) Bloqueio adrenérgico seletivo, musculatura lisa
9. Inibição da destruição enzimática do transmissor	Colinérgico	Agentes anti-AChE (edrofônio, fisostigmina, fosorofluoridrato de diisopropil)	Colinomimético (locais muscarínicos) Bloqueio de despolarização (locais nicotínicos)
	Adrenérgico	Inibidores da MAO (pargilina, nialamina, tranilcipromina)	Pouco efeito direto na norepinefrina ou nas respostas simpáticas; potencialização da tiramina

¹ Existem pelo menos 5 subtipos de receptores muscarínicos. Os agonistas apresentam pouca seletividade de subtipos, enquanto vários antagonistas apresentam seletividade parcial de subtipos.

² São conhecidos 2 subtipos de receptores musculares nicotínicos, embora tenham sido identificados vários subtipos de receptores nicotínicos neuronais.

³ São encontrados vários subtipos neuronais nos gânglios periféricos com prevalência das associações $\alpha_3\beta_2$.

NOTA: MAO, monoaminoxidase; ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterase.

e paralisias musculares (ver Cap. 9), certas afecções oftalmológicas associadas a espasmos dos músculos oculares (ver Cap. 66) ou no tratamento de fissuras anais.

Adrenérgica. A α -metiltirosina (metirosina) bloqueia a síntese de norepinefrina pela inibição da tirosina hidroxilase, a enzima que catalisa a etapa limitante da síntese das catecolaminas. Esse fármaco pode ocasionalmente ser útil no tratamento de determinados pacientes com feocromocitoma. Já a metildopa, um inibidor da descarboxilase dos ácidos L-amino aromáticos, é — como a própria dopa — sucessivamente descarboxilada e hidroxilada em sua cadeia lateral para formar o “falso neurotransmissor” α -metilnorepinefrina. O uso de metildopa no tratamento da hipertensão é discutido no Cap. 33. O bretilo, o guanadrel e a guanetidina agem evitando a liberação de norepinefrina pelo impulso nervoso. No entanto, esses agentes podem estimular transitoriamente a liberação de norepinefrina pela sua capacidade de deslocar aminas de seus locais de armazenamento.

Promoção da liberação do transmissor. Colinérgica. A capacidade dos agentes colinérgicos de promoverem a liberação de ACh é limitada, presumivelmente porque a ACh e outros agentes colinômiméticos são compostos de amônio quaternário e não atravessam imediatamente a membrana do axônio para a terminação nervosa. As latrotoxinas do veneno da aranha viúva-negra e do peixe-pedra sabidamente promovem neuroexocitose ao se ligarem a receptores na membrana neuronal.

Adrenérgica. Já foram discutidos diversos fármacos que promovem a liberação do mediador adrenérgico. Com base na taxa e na duração da liberação de norepinefrina das terminações adrenérgicas induzida por fármacos, pode haver o predomínio de um dentre os 2 efeitos opostos. Desse modo, a tiramina, a efedrina, a anfetamina e fármacos semelhantes promovem uma liberação relativamente rápida do transmissor e produzem um efeito simpaticomimético. Já a reserpina, ao bloquear a captação vesicular das aminas, produz uma depleção lenta e prolongada dos transmissores adrenérgicos a partir das vesículas de armazenamento, onde eles são amplamente metabolizados pela MAO intraneuronal. A depleção resultante do transmissor produz o equivalente ao bloqueio adrenérgico. A reserpina também pode causar depleção de serotonina, dopamina e possivelmente de outras aminas não-identificadas, de locais centrais e periféricos, e muitos de seus principais efeitos podem ser consequência da depleção de outros transmissores além da norepinefrina.

Foi descrita uma síndrome provocada por deficiência congênita de dopamina- β -hidroxilase; tal síndrome se caracteriza por ausência de norepinefrina e epinefrina, altas concentrações de dopamina, fibras aferentes de barorreflexo e inervação colinérgica preservadas, e concentrações indetectáveis de atividade plasmática de dopamina- β -hidroxilase (Man in't Veld *et al.*, 1987; Biaggioni e Robertson, 1987). Os pacientes apresentam hipotensão postural grave acompanhada de outros sintomas. Demonstrou-se que a *diidroxifenilserina* (L-DOPS) melhora a hipotensão postural nesse distúrbio raro. Essa abordagem terapêutica habilmente tira proveito da não-especificidade da descarboxilase dos ácidos L-amino aromáticos, que sintetizam diretamente norepinefrina a partir deste fármaco na ausência de dopamina- β -hidroxilase (Man in't Veld *et al.*, 1988; Robertson *et al.*, 1991).

Ações agonistas e antagonistas nos receptores. Colinérgicas. Os receptores nicotínicos dos gânglios autônomos e do músculo esquelético não são iguais; respondem de modo diferente a certos agentes estimulantes e bloqueadores e suas estruturas pentaméricas contêm diferentes combinações de subunidades homólogas (ver Quadro 6.2). O dimetilfenilpiperazínio (DMPP) e o feniltrimetilamônio (PTMA) demonstram alguma seletividade para o estímulo das células dos gânglios autônomos e das placas terminais do músculo esquelético, respectivamente. O trimetafano e o hexametônio são agentes bloqueadores ganglionares relativamente seletivos e

não-competitivos. Embora a tubocurarina bloqueie com eficácia a transmissão tanto nas placas motoras terminais como nos gânglios autônomos, sua ação predomina nos primeiros. O decametônio, um agente despolarizante, produz bloqueio neuromuscular seletivo. A transmissão nos gânglios autônomos e na medula supra-renal é dificultada ainda mais pela presença dos receptores muscarínicos, além dos receptores nicotínicos predominantes (ver Cap. 9).

Várias toxinas dos venenos de serpentes demonstram alto grau de especificidade para o sistema nervoso colinérgico. As α -neurotoxinas da família *Elapidae* interagem com o local de ligação do agonista no receptor nicotínico. A α -bungarotoxina é seletiva para o receptor muscular e interage apenas com alguns receptores neuronais, como os que contêm as subunidades $\alpha 7$ a $\alpha 9$. A bungarotoxina neuronal apresenta uma faixa mais ampla de inibição dos receptores neuronais. Um segundo grupo de toxinas, denominadas *fasciculinas*, inibe a AChE. Um terceiro grupo de toxinas, denominadas *toxinas muscarínicas* (MT₁ a MT₄) é de agonistas e antagonistas parciais do receptor muscarínico. Os venenos da família de serpentes *Viperidae* e do caracol de concha cônica também apresentam toxinas relativamente seletivas para os receptores nicotínicos.

Atualmente, os receptores muscarínicos, que medeiam os efeitos da ACh nas células efetoras autônomas, podem ser divididos em 5 subclasses. A atropina bloqueia todas as respostas muscarínicas à ACh injetada e aos fármacos colinômiméticos semelhantes, sejam excitatórias, como no intestino, ou inibitórias, como no coração. Novos agonistas muscarínicos, *pirenzepina* para M₁, *tripitramina* para M₂ e *darifenacina* para M₃, apresentam seletividade como agentes bloqueadores muscarínicos. Diversos antagonistas muscarínicos apresentam seletividade suficiente no quadro clínico para minimizar os efeitos colaterais inconvenientes observados com os agentes não-seletivos em doses terapêuticas (ver Cap. 7).

Adrenérgicas. Um grande número de compostos sintéticos apresentando semelhança estrutural com as catecolaminas naturais pode interagir com os receptores α ou β -adrenérgicos, ou ambos, e produzir efeitos simpaticomiméticos (ver Cap. 10). A *fenilefrina* age seletivamente nos locais receptores α_1 -adrenérgicos, enquanto a *clonidina* é um agonista α_2 -adrenérgico seletivo. O isoproterenol apresenta atividade agonista tanto nos receptores adrenérgicos β_1 como nos β_2 . Ocorre estimulação preferencial dos receptores adrenérgicos β_1 cardíacos após a administração de dobutamina. A terbutalina é um exemplo de um fármaco com ação relativamente seletiva nos receptores adrenérgicos β_2 ; produz broncodilatação eficaz com efeitos mínimos no coração. As principais características do bloqueio adrenérgico, incluindo a seletividade de vários agentes bloqueadores para os receptores adrenérgicos α e β , já foram mencionadas (ver também Cap. 10). Aqui também foi obtida a dissociação parcial dos efeitos dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 , como exemplificado pelo agente bloqueador do receptor β_1 , o metoprolol, que antagoniza as ações cardíacas das catecolaminas enquanto causa um pouco menos de antagonismo nos brônquios. A *prazosina* e a *ioimbina* são exemplos dos antagonistas adrenérgicos α_1 e α_2 , respectivamente, embora a prazosina tenha afinidade relativamente maior pelos subtipos α_{2B} e α_{2C} dos receptores adrenérgicos, comparado aos receptores α_{2A} . Diversos fármacos importantes que promovem a liberação de norepinefrina ou depletam o transmissor se assemelham, em seus efeitos, aos ativadores ou bloqueadores dos receptores pós-juncionais (p. ex., *tiramina* e *reserpina*, respectivamente).

Interferência na destruição do transmissor. Colinérgica. Os agentes anti-AChE (Cap. 8) constituem um grupo químico de vários compostos, cuja primeira ação é a inibição da AChE, com o consequente acúmulo de ACh endógena. Na junção neuromuscular, o acúmulo de ACh produz despolarização das placas terminais motoras e paralisia flácida. Nos locais efetores muscarínicos pós-gan-

glionares, a resposta é a estimulação excessiva, levando a contração e secreção, ou é uma resposta inibitória mediada por hiperpolarização. Nos gânglios, observam-se despolarização e aumento da transmissão.

Adrenérgica. A recaptação da norepinefrina pelas terminações dos nervos adrenérgicos é provavelmente o principal mecanismo da interrupção de sua ação transmissora. A interferência nesse processo é a base dos efeitos de potencialização da cocaína nas respostas aos impulsos adrenérgicos e às catecolaminas injetadas. Também foi sugerido que as ações antidepressoras e alguns dos efeitos adversos da imipramina e de fármacos relacionados ocorrem devido a uma ação semelhante nas sinapses adrenérgicas do SNC (ver Cap. 19). Os inibidores da COMT, como a *tolcapona*, aumentam a ação da dopamina no cérebro de pacientes com doença de Parkinson (ver Cap. 22). Já os inibidores da MAO, como a *tranilcipromina*, potencializam os efeitos da tiramina e podem potencializar os efeitos dos neurotransmissores.

OUTROS NEUROTRANSMISORES AUTÔNOMOS

Nos últimos anos acumularam-se evidências de que a grande maioria dos neurônios, tanto no sistema nervoso central como no periférico, contém mais de uma substância com atividade potencial ou comprovada em locais pós-juncionais relevantes (ver Bartfai *et al.*, 1988; Bennett, 1997; Lundberg, 1996; ver também Cap. 12). Em alguns casos, especialmente nas estruturas periféricas, foi possível demonstrar que duas ou mais substâncias estão contidas nas terminações nervosas isoladas, sendo liberadas simultaneamente quando da estimulação do nervo. Embora a separação anatômica dos componentes parassimpático e simpático do sistema nervoso autônomo e das ações da ACh e da epinefrina (seus neurotransmissores primários) ainda constitua a referência fundamental para o estudo da função autônoma, muitos outros mensageiros químicos, como purinas, eicosanóides, óxido nítrico e peptídeos, modulam ou medeiam as respostas conseqüentes à estimulação dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo. Uma visão mais abrangente da neurotransmissão autônoma evoluiu para incluir os casos em que outras substâncias, além da ACh ou da norepinefrina, são liberadas e podem agir como co-transmissores, neuromoduladores ou até mesmo transmissores primários. Além disso, as fibras vagais que inervam o trato gastrointestinal fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares excitatórios e inibitórios, permitindo tanto a excitação como a inibição intrínseca durante uma onda peristáltica e a inibição dos esfíncteres.

As evidências de co-transmissão, ou da chamada transmissão não-adrenérgica e não-colinérgica no sistema nervoso autônomo, em geral compreendem as seguintes considerações: (1) parte das respostas à estimulação dos nervos pré ou pós-ganglionares na estimulação local de estruturas-alvo persiste diante de concentrações de antagonistas muscarínicos ou adrenérgicos que bloqueiam totalmente seus respectivos agonistas. (2) O candidato provável pode ser detectado no interior das fibras nervosas com trajeto nos tecidos-alvo. (3) A substância pode ser recuperada por microdialise ou à perfusão venosa após estimulação elétrica típica, liberação que frequentemente pode ser bloqueada por tetrodotoxina. (4) Os efeitos da estimulação elétrica são simulados pela aplicação da substância e inibidos na presença de antagonistas específicos. Quando não se dispõe desses antagonistas, muitas vezes confia-se em anticorpos neutralizantes ou na dessensibilização seletiva causada por uma exposição prévia à substância. Uma abordagem mais recente desse problema desafiante é o uso de camundongos *knockout* que não expressam o co-transmissor hipotético.

Vários problemas confundem a interpretação dessas evidências. É particularmente difícil demonstrar que as substâncias que satisfazem todos os critérios mencionados têm origem no sistema nervoso

autônomo. Em alguns casos, sua origem pode ser encontrada em fibras sensoriais, neurônios intrínsecos ou nervos que inervam os vasos sanguíneos. Também pode haver uma acentuada sinergia entre a substância candidata e transmissores conhecidos e desconhecidos (Lundberg, 1996). Em camundongos *knockout*, mecanismos compensatórios ou redundância de transmissores podem disfarçar até ações bem definidas (Hökfelt *et al.*, 2000). Por fim, deve-se reconhecer que o co-transmissor hipotético pode ter uma função primariamente trófica na manutenção da conexão sináptica ou na expressão de determinado receptor.

Há muito se sabe que o ATP e a ACh coexistem nas vesículas colinérgicas (Dowdall *et al.*, 1974) e que tanto o ATP como as catecolaminas são encontrados nos grânulos de armazenamento nos nervos e na medula supra-renal (ver anteriormente). O ATP é liberado junto com os transmissores e ele próprio ou seus metabólitos têm uma função importante na transmissão sináptica em algumas circunstâncias (ver adiante). Mais recentemente, a atenção voltou-se para a lista crescente de peptídeos encontrados na medula supra-renal, nas fibras nervosas ou nos gânglios do sistema nervoso autônomo, ou nas estruturas inervadas por esse sistema. A lista inclui encefalinas, substância P e outras taquicinas, somatostatina, hormônio liberador de gonadotropina, colecistocinina, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, galanina, peptídeo hipofisário ativador de adenililciclase, PIV, cromogranina e neuropeptídeo Y (NPY) (Darlison e Richter, 1999; Lundberg, 1996; Bennett, 1997; Hökfelt *et al.*, 2000). Alguns dos receptores órfãos acoplados à proteína G descobertos durante o projeto de sequência genômica podem representar receptores de peptídeos ainda não descobertos ou outros co-transmissores. As evidências de uma ampla função do transmissor no sistema nervoso autônomo são significativas para o PIV e o NPY, e ainda há mais discussões restritas a esses peptídeos. A possibilidade de anomalias na função dos neuropeptídeos co-transmissores, por exemplo, no diabetes tipo 2 contribuem para anomalias na patogenia da doença permanece relevante (Ahren, 2000).

Co-transmissão no sistema nervoso autônomo. Tanto a norepinefrina como o ATP causam excitação quando liberados de certas terminações nervosas adrenérgicas, como as do canal deferente e dos vasos sanguíneos. A resposta ao ATP é rápida e à norepinefrina é mais lenta (Sneddon e Westfall, 1984). Agentes simpaticomiméticos e adrenérgicos de depleção neuronal, como a reserpina, eliminam ambas as fases da resposta, de forma coerente com o armazenamento de ambas as substâncias na mesma população de vesículas. Em outros casos, o metabolismo do ATP em adenosina no espaço extracelular tem importantes efeitos moduladores. Também há evidências de que a adenosina exerce efeitos inibitórios na liberação do transmissor e a administração de antagonistas do receptor de adenosina, como a teofilina, leva ao aumento das concentrações de norepinefrina e de outros componentes da vesícula de armazenamento na circulação.

Os estudos pioneiros de Hökfelt e colaboradores (Lundberg *et al.*, 1979) que demonstraram a existência de PIV e ACh nos neurônios autônomos periféricos, deram início ao interesse na possibilidade de co-transmissão peptidérgica no sistema nervoso autônomo. Trabalhos subseqüentes confirmaram a freqüente associação dessas 2 substâncias nas fibras autônomas, incluindo nas fibras parassimpáticas que inervam os músculos lisos, nas glândulas exócrinas e nos neurônios colinérgicos simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas (Hökfelt *et al.*, 2000).

O papel do PIV na transmissão parassimpática foi estudado de modo mais exaustivo na regulação da secreção salivar. As evidências de co-transmissão incluem a liberação de PIV após a estimulação do nervo lingual e o bloqueio parcial da vasodilatação pela atropina quando há aumento da freqüência de estimulação; a última observação pode indicar a liberação inde-

pendente das 2 substâncias, o que é compatível com as evidências histoquímicas de armazenamento de ACh e PIV em diferentes populações de vesículas. Também foi demonstrada sinergia entre a ACh e o PIV no estímulo da vasodilatação e da secreção. O PIV pode estar envolvido nas respostas parassimpáticas da traquéia e do trato gastrointestinal; no último, ele pode facilitar o relaxamento dos esfíncteres.

A família de peptídeos do neuropeptídeo Y está amplamente distribuída nos sistemas nervosos central e periférico, tendo 3 membros: o NPY, o polipeptídeo pancreático e o peptídeo YY. No SNC, a função do NPY está relacionada com a absorção de alimentos e água, a regulação do humor e o controle autônomo central. Na periferia, o NPY é encontrado em grandes vesículas no interior de fibras nervosas simpáticas, estando envolvido na manutenção do tônus vascular. O NPY e a norepinefrina são liberados ao mesmo tempo, embora a estimulação em baixa frequência possa favorecer a liberação de norepinefrina. O NPY exerce uma ação vasoconstritora potente e prolongada, com maior sensibilidade dos pequenos vasos sanguíneos. Sua atividade parece sinérgica à da norepinefrina. Foram identificados e clonados vários subtipos de receptores de NPY, todos parecendo agir através das proteínas G (Wahlestedt e Reis, 1993). O papel do NPY, especialmente incluindo sua regulação da leptina, e a regulação do apetite e da perda ponderal oferecem um potencial de descoberta de novos fármacos para o tratamento da obesidade (Good, 2000; Poyner *et al.*, 2000; Halford e Blundell, 2000).

Transmissão não-adrenérgica e não-colinérgica pelas purinas. O músculo liso de muitos tecidos inervados pelo sistema nervoso autônomo demonstra potenciais juncionais inibitórios após estimulação por eletrodos de campo (Bennett, 1997). Como essas respostas frequentemente não são atenuadas na presença de antagonistas adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, tais observações foram consideradas evidências da existência de transmissão não-adrenérgica e não-colinérgica no sistema nervoso autônomo.

Burnstock (1969, 1996) e colaboradores compilaram evidências convincentes da existência de neurotransmissão purinérgica nos tratos gastrointestinal e geniturinário e em certos vasos sanguíneos; o ATP satisfaz todos os critérios mencionados anteriormente para o neurotransmissor. No entanto, pelo menos em certas circunstâncias, os axônios sensoriais primários podem ser uma fonte importante de ATP (Burnstock, 2000). Embora a adenosina seja produzida pelas ectoenzimas a partir do ATP liberado, sua função primária parece ser moduladora, causando inibição por *feedback* da liberação do transmissor.

A adenosina pode ser transportada do citoplasma da célula para ativar receptores extracelulares nas células adjacentes. A captação eficiente de adenosina pelos transportadores celulares e sua rápida taxa de metabolismo em inosina ou em nucleotídeos de adenina contribuem para sua rápida renovação. Vários inibidores do transporte e do metabolismo da adenosina sabidamente influenciam as concentrações extracelulares de adenosina e ATP (Sneddon *et al.*, 1999).

Os receptores purinérgicos encontrados na superfície celular podem ser divididos em receptores da adenosina (A ou P1) e do ATP (P2) (Fredholm *et al.*, 1997). Observou-se que cada receptor P1 e P2 possui vários subtipos. As metilxantinas como a *caféina* e a *teofilina* bloqueiam preferencialmente os receptores da adenosina (ver Cap. 28). Foram identificados pelo menos 7 subtipos de ambos os receptores P1 e P2 no cérebro, nos tecidos periféricos e nas células do sangue periférico. A maioria medeia suas respostas através das proteínas G, embora os receptores P2X sejam uma subfamília de canais iônicos controlados por íons (Burnstock, 2000). Observou-se que os receptores P2Y ativam a MAP cinase (Neary, 2000).

Modulação das respostas vasculares pelos fatores derivados do endotélio. Furchgott e colaboradores demonstraram que a integridade do endotélio é necessária para obter o relaxamento muscular em resposta à ACh (ver Furchgott, 1984, 1999). Sabe-se que essa camada interna dos vasos sanguíneos modula os efeitos autônomos

e hormonais da contratilidade dos vasos sanguíneos. Em resposta a vários agentes vasoativos, e até mesmo aos estímulos físicos, as células endoteliais liberam um vasodilatador de vida curta denominado fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), que agora sabemos ser o óxido nítrico. De modo menos comum, um fator de hiperpolarização derivado do endotélio (EDHF) e um fator de contração derivado do endotélio (EDCF), cujas composições ainda não foram definidas, são liberados (Vanhoutte, 1996). A formação de EDCF depende da atividade da ciclooxigenase.

Os produtos inflamatórios e de agregação plaquetária como serotonina, histamina, bradicinina, purinas e trombina exercem todos parte de suas ações estimulando a liberação de óxido nítrico. Os mecanismos de relaxamento dependentes das células endoteliais são importantes em vários leitos vasculares, inclusive na circulação coronariana (Hobbs *et al.*, 1999). A ativação de receptores ligados a uma proteína G específica nas células endoteliais promove a liberação de óxido nítrico. O óxido nítrico se difunde imediatamente para a musculatura lisa subjacente e induz o relaxamento do músculo liso vascular pela ativação da guanililciclase, que aumenta as concentrações de GMP cíclico. Os fármacos nitrovasodilatadores, utilizados para reduzir a pressão arterial ou para tratar a cardiopatia isquêmica, provavelmente agem através da conversão para, ou da liberação de, óxido nítrico (ver Cap. 32). Também se demonstrou que o óxido nítrico é liberado de certos nervos (*nitrinérgicos*) que inervam os vasos sanguíneos, exercendo ação inotrópica negativa no coração.

Recentemente, demonstrou-se com clareza que as alterações na liberação de óxido nítrico podem ter importância em algumas situações clínicas como a aterosclerose (Hobbs *et al.*, 1999; Ignarro, 1999). Além do mais, há evidências sugerindo que a hipotensão da endotoxemia, ou aquela induzida por citocinas, é mediada pelo menos em parte pela indução do aumento da liberação de óxido nítrico; conseqüentemente, o aumento da liberação de óxido nítrico pode ter significado patológico no choque séptico. O óxido nítrico é sintetizado a partir da L-arginina e do oxigênio molecular pela *óxido nítrico sintetase* (NOS). Há três formas conhecidas dessa enzima (Moncada *et al.*, 1997). Uma forma é constitutiva, permanecendo na célula endotelial e liberando óxido nítrico durante curtos períodos em resposta a aumentos do Ca^{2+} celular mediados por receptores (eNOS) (Michel e Feron, 1997). Uma segunda forma é responsável pela liberação dependente de Ca^{2+} a partir dos neurônios (nNOS). A terceira forma da óxido nítrico sintetase é induzida após ativação das células por citocinas e endotoxinas bacterianas e, uma vez expressa, sintetiza óxido nítrico durante longos períodos (iNOS). Essa forma hiperativa independente de Ca^{2+} é responsável pelas manifestações tóxicas do óxido nítrico mencionadas anteriormente. Os glicocorticóides inibem a expressão das formas indutíveis, porém não das constitutivas, de óxido nítrico sintetase nas células do endotélio vascular. No entanto, outros fatores derivados do endotélio também podem estar envolvidos na vasodilatação e na hiperpolarização da célula da musculatura lisa. Houve um interesse considerável na possibilidade de os inibidores da NOS possuírem vantagens terapêuticas, por exemplo, no choque séptico e nas doenças neurodegenerativas (Hobbs, 1999). Já a redução da liberação de óxido nítrico da camada de células endoteliais nas artérias coronárias com aterosclerose pode contribuir para o risco de infarto do miocárdio.

As respostas plenas de contração das artérias cerebrais também necessitam da integridade do endotélio. Uma família de peptídeos, denominados *endotelinas*, é armazenada nas células endoteliais vasculares. Sua liberação para o músculo liso promove contração pela estimulação dos receptores de endotelina. As endotelinas contribuem para a manutenção da homeostasia vascular agindo através de vários receptores de endotelina (Sokolovsky, 1995) para reverter a resposta ao óxido nítrico (Rubanyi e Polokoff, 1994).

BIBLIOGRAFIA

- Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, **1948**, 153:586-600.
- Ahren, B. Autonomic regulation of islet hormone secretion—implications for health and disease. *Diabetologia*, **2000**, 43:393-410.
- Arner, P., and Hoffstedt, J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J. Intern. Med.*, **1999**, 245:667-672.
- Benovic, J.L., Strasser, R.H., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. β -Adrenergic receptor kinase: identification of a novel protein kinase that phosphorylates the agonist-occupied form of the receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1986**, 83:2797-2801.
- Biaggioni, I., and Robertson, D. Endogenous restoration of noradrenaline by precursor therapy in dopamine-beta-hydroxylase deficiency. *Lancet*, **1987**, 2:1170-1172.
- Bönisch, H., and Trendelenburg, U. The mechanism of action of indirectly acting sympathomimetic amines. In: *Catecholamines I*. (Trendelenburg, U., and Weiner, N., eds.) Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 90. Berlin, Springer-Verlag, **1988**, pp. 247-277.
- Bowersox, S.S., Singh, T., Nadasdi, L., Zukowska-Grojec, Z., Valentino, K., and Hoffman, B.B. Cardiovascular effects of omega-conopeptides in conscious rats: mechanisms of action. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1992**, 20:756-764.
- Cannon, W.B., and Uridil, J.E. Studies on conditions of activity in endocrine glands. VIII. Some effects on the denervated heart of stimulating the nerves of the liver. *Am. J. Physiol.*, **1921**, 58:353-354.
- Carroll, J.M., Evinger, M.J., Goodman, H.M., and Joh, T.H. Differential and coordinate regulation of TH and PNMT mRNAs in chromaffin cell cultures by second messenger system activation and steroid treatment. *J. Mol. Neurosci.*, **1991**, 3:75-83.
- Clark, R.B., Friedman, J., Dixon, R.A.F., and Strader, C.D. Identification of a specific site required for rapid heterologous desensitization of the β -adrenergic receptor by cAMP-dependent protein kinase. *Mol. Pharmacol.*, **1989**, 36:343-348.
- Daaka, Y., Luttrell, L.M., Ahn, S., Della Rocca, G.J., Ferguson, S.S., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. Essential role for G protein-coupled receptor endocytosis in the activation of mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273:685-688.
- Dale, H.H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1914**, 6:147-190.
- Daubner, S.C., Lauriano, C., Haycock, J.W., and Fitzpatrick, P.F. Site-directed mutagenesis of serine 40 of rat tyrosine hydroxylase. Effects of dopamine and cAMP-dependent phosphorylation on enzyme activity. *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267:12639-12646.
- Della Rocca, G.J., van Biesen, T., Daaka, Y., Luttrell, D.K., Luttrell, L.M., and Lefkowitz, R.J. Ras-dependent mitogen-activated protein kinase activation by G protein-coupled receptors. Convergence of Gi- and Gq-mediated pathways on calcium/calmodulin, Pyk2, and Src kinase. *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272:19125-19132.
- Dempsey, E.C., Newton, A.C., Mochly-Rosen, D., Fields, A.P., Reyland, M.E., Insel, P.A., and Messing, R.O. Protein kinase C isozymes and the regulation of diverse cell responses. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **2000**, 279:L429-L438.
- De Robertis, E.D., and Bennett, H.S. Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **1955**, 1:47-58.
- Diviani, D., Lattion, A.L., and Cotecchia, S. Characterization of the phosphorylation sites involved in G protein-coupled receptor kinase- and protein kinase C-mediated desensitization of the α 1B-adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272:28712-28719.
- Dowdall, M.J., Boyne, A.F., and Whittaker, V.P. Adenosine triphosphate, a constituent of cholinergic synaptic vesicles. *Biochem. J.*, **1974**, 140:1-12.
- Emorine, L.J., Marullo, S., Briand-Sutren, M.-M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutcho, C., and Strosberg, A.D. Molecular characterization of the human β 3-adrenergic receptor. *Science*, **1989**, 245:1118-1121.
- Fatt, P., and Katz, B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol. (Lond.)*, **1952**, 117:109-128.
- Garcia-Sainz, J.A., Vazquez-Prado, J., and del Carmen Medina, L. α 1-adrenoceptors: function and phosphorylation. *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, 389:1-12.
- Granneman, J.G., Lahners, K.N., and Chaudhry, A. Characterization of the human β 3-adrenergic receptor gene. *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 44:264-270.
- Hille, B., Billiard, J., Babcock, D.F., Nguyen, T., and Koh, D.S. Stimulation of exocytosis without a calcium signal. *J. Physiol.*, **1999a**, 520 (pt 1):23-31.
- Hodgkin, A.L., and Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)*, **1952**, 117:500-544.
- Kable, J.W., Murrin, L.C., and Bylund, D.B. In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of α (2)-adrenergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000**, 293:1-7.
- Katz, B., and Miledi, R. The measurement of synaptic delay, and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction. *Proc. R. Soc. Lond. [Biol.]*, **1965**, 161:483-495.
- Katz, B., and Miledi, R. The statistical nature of the acetylcholine potential and its molecular components. *J. Physiol.*, **1972**, 224:665-699.
- Kennedy, B., Elayan, H., and Ziegler, M.G. Glucocorticoid elevation of mRNA encoding epinephrine-forming enzyme in lung. *Am. J. Physiol.*, **1993**, 265:L117-L120.
- Kennedy, B., and Ziegler, M.G. Cardiac epinephrine synthesis. Regulation by a glucocorticoid. *Circulation*, **1991**, 84:891-895.
- Koch, W.J., Rockman, H.A., Samama, P., Hamilton, R.A., Bond, R.A., Milano, C.A., and Lefkowitz, R.J. Cardiac function in mice overexpressing the β 2-adrenergic receptor kinase or a β 2 ARK inhibitor. *Science*, **1995**, 268:1350-1353.
- Krief, S., Lönnqvist, F., Raimbault, S., Baude, B., Van Spronsen, A., Arner, P., Strosberg, A.D., Ricquier, D., and Emorine, L.J. Tissue distribution of β 3-adrenergic receptor mRNA in man. *J. Clin. Invest.*, **1993**, 91:344-349.
- Krnjević, K., and Mitchell, J.F. The release of acetylcholine in the isolated rat diaphragm. *J. Physiol. (Lond.)*, **1961**, 155:246-262.
- Krupnick, J.G., and Benovic, J.L. The role of receptor kinases and arrestins in G protein-coupled receptor regulation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1998**, 38:289-319.
- Kumer, S.C., and Vrana, K.E. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J. Neurochem.*, **1996**, 67:443-462.
- Lakhani, P.P., MacMillan, L.B., Guo, T.Z., McCool, B.A., Lovinger, D.M., Maze, M., and Limbird, L.E. Substitution of a mutant α 2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997**, 94:9950-9955.
- Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P., Luduena, F.P., and Brown, T.G. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, **1967**, 214:597-598.
- Langley, J.N. On the union of cranial autonomic (visceral) fibers with the nerve cells of the superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, **1898**, 23:240-270.
- Langley, J.N. Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. *J. Physiol. (Lond.)*, **1901**, 27:237-256.
- Lewandowsky, M. Ueber eine Wirkung des Nebennieren-extractes auf das Auge. *Zentralbl. Physiol.*, **1898**, 12:599-600.
- Lin, R.C., and Scheller, R.C. Structural organization of the synaptic exocytosis core complex. *Neuron*, **1997**, 19:1087-1094.
- Loewi, O., and Navratil, E. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung. Über das Schicksal des Vagusstoff. *Pflügers Arch. Gesamte Physiol.*, **1926**, 214:678-688.
- Lönnqvist, F., Krief, S., Strosberg, A.D., Nyberg, B., Emorine, L.J., and Arner, P. Evidence for a functional β 3-adrenoceptor in man. *Br. J. Pharmacol.*, **1993**, 110:929-936.
- Lugardon, K., Raffner, R., Goumon, Y., Corti, A., Delmas, A., Bulet, P., Aunis, D., and Metz-Boutigue, M.H. Antibacterial and antifungal activities of vasostatin-1, the N-terminal fragment of chromogranin A. *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275:10745-10753.
- Lundberg, J.M., Hökfelt, T., Schultzberg, M., Uvnäs-Wallensten, K., Köhler, C., and Said, S.I. Occurrence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like immunoreactivity in certain cholinergic neurons of the cat: evidence from com-

- bined immunohistochemistry and acetylcholinesterase staining. *Neuroscience*, **1979**, *4*:1539–1559.
- MacMillan, L.B., Hein, L., Smith, M.S., Piascik, M.T., and Limbird, L.E. Central hypotensive effects of the α_2 -adrenergic receptor subtype. *Science*, **1996**, *9*:801–803.
- Man in't Veld, A.J., Boomsma, F., Moleman, P., and Schalekamp, M.A.D.H. Congenital dopamine-beta-hydroxylase deficiency. A novel orthostatic syndrome. *Lancet*, **1987**, *1*:183–188.
- Moncada, S., Higgs, A., and Furchgott, R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol. Rev.*, **1997**, *49*:137–142.
- Murthy, V.N., and Stevens, C.F. Synaptic vesicles retain their identity through the endocytic cycle. *Nature*, **1998**, *392*:497–501.
- Neary, J.T. Trophic actions of extracellular ATP: gene expression profiling by DNA array analysis. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **2000**, *81*:200–204.
- Okada, T., Haga, T., Kanai, Y., Endou, H., Ishihara, T., and Katsura, I. Identification and characterization of the high-affinity choline transporter. *Nat. Neurosci.*, **2000**, *3*:120–125.
- Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., Behnke, C.A., Motoshima, H., Fox, B.A., Le Trong, I., Teller, D.C., Okada, T., Stenkamp, R.E., Yamamoto, M., and Miyano, M. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*, **2000**, *289*:739–745.
- Pierce, K.L., Maudsley, S., Daaka, Y., Luttrell, L.M., and Lefkowitz, R.J. Role of endocytosis in the activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade by sequestering and nonsequestering G protein-coupled receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*:1489–1494.
- Pitcher, J.A., Freedman, N.J., and Lefkowitz, R.J. G protein-coupled receptor kinases. *Annu. Rev. Biochem.*, **1998**, *67*:653–692.
- Richman, J.G., and Regan, J.W. α_2 -Adrenergic receptors increase cell migration and decrease F-actin labeling in rat aortic smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, **1998**, *274*:C654–C662.
- Rosenbaum, M., Malbon, C.C., Hirsch, J., and Leibel, R.L. Lack of β_3 -adrenergic effect on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1993**, *77*:352–355.
- Schramm, N.L., and Limbird, L.E. Stimulation of mitogen-activated protein kinase by G protein-coupled α_2 -adrenergic receptors does not require agonist-elicited endocytosis. *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*:24935–24940.
- Sneddon, P., and Westfall, D.P. Pharmacological evidence that adenosine triphosphate and noradrenaline are co-transmitters in the guinea-pig vas deferens. *J. Physiol.*, **1984**, *347*:561–580.
- Sneddon, P., Westfall, T.D., Todorov, L.D., Mihaylova-Todorova, S., Westfall, D.P., and Kennedy, C. Modulation of purinergic neurotransmission. *Prog. Brain Res.*, **1999**, *120*:11–20.
- Steinsland, O.S., Furchgott, R.F., and Kirpekar, S.M. Inhibition of adrenergic neurotransmission by parasympathomimetics in the rabbit ear artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1973**, *184*:346–356.
- Ungerer, M., Bohm, M., Elce, J.S., Erdmann, E., and Lohse, M.J. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation*, **1993**, *87*:454–463.
- Varoqui, H., and Erickson, J.D. Vesicular neurotransmitter transporters. Potential sites for the regulation of synaptic function. *Mol. Neurobiol.*, **1997**, *15*:165–191.
- Viskupic, E., Kvetnansky, R., Sabban, E.L., Fukuhara, K., Weise, V.K., Kopin, I.J., and Schwartz, J.P. Increase in rat adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase mRNA level caused by immobilization stress depends on intact pituitary-adrenocortical axis. *J. Neurochem.*, **1994**, *63*:808–814.
- Walden, P.D., Durkin, M.M., Lopor, H., Wetzel, J.M., Gluchowski, C., and Gustafson, E.L. Localization of mRNA and receptor binding sites for the α_1 -adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J. Urol.*, **1997**, *157*:1032–1038.
- Wang, J., Zheng, J., Anderson, J.L., and Toews, M.L. A mutation in the hamster α_1 -adrenergic receptor that differentiates two steps in the pathway of receptor internalization. *Mol. Pharmacol.*, **1997**, *52*:306–313.
- Wevers, R.A., de Rijk-van Andel, J.F., Brautigam, C., Geurtz, B., van den Heuvel, L.P., Steenbergen-Spanjers, G.C., Smeitink, J.A., Hoffmann, G.F., and Gaubres, F.J. A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291delC). *J. Inher. Metab. Dis.*, **1999**, *22*:364–373.
- Winkler, H. Membrane composition of adrenergic large and small dense cored vesicles and of synaptic vesicles: consequences for their biogenesis. *Neurochem. Res.*, **1997**, *22*:921–932.
- MONOGRAFÍAS E ARTIGOS
- Aantaa, R., Mariamaki, A., and Scheinin, M. Molecular pharmacology of α_2 -adrenoceptors subtypes. *Ann. Med.*, **1995**, *27*:439–449.
- Amara, S.G., and Kuhar, M.J. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1993**, *16*:73–93.
- Andresen, M.C., and Kunze, D.L. Nucleus tractus solitarius—gateway to neural circulatory control. *Annu. Rev. Physiol.*, **1994**, *56*:93–116.
- Aunis, D. Exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Int. Rev. Cytol.*, **1998**, *181*:213–320.
- Axelrod, J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines. *Pharmacol. Rev.*, **1966**, *18*:95–113.
- Bartfai, T., Iverfeldt, K., Fisone, G., and Serfozo, P. Regulation of the release of coexisting neurotransmitters. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1988**, *28*:285–310.
- Bennett, M.R. Non-adrenergic non-cholinergic (NANC) transmission to smooth muscle: 35 years on. *Prog. Neurobiol.*, **1997**, *52*:159–195.
- Benovic, J.L., Bouvier, M., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. Regulation of adenylyl cyclase-coupled β -adrenergic receptors. *Annu. Rev. Cell Biol.*, **1988**, *4*:405–428.
- Bernard, C. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Baillière, Paris, **1878–1879**. (Two volumes.)
- Berridge, M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, **1993**, *361*:315–325.
- Birks, R.I., and MacIntosh, F.C. Acetylcholine metabolism at nerve endings. *Br. Med. Bull.*, **1957**, *13*:157–161.
- Bonner, T.I. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci.*, **1989**, *12*:148–151.
- Bowman, W.C., Prior, C., and Marshall, I.G. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990**, *604*: 69–81.
- Braun, A.P., and Schulman, H. The multifunctional calcium/calmodulin-dependent protein kinase: from form to function. *Annu. Rev. Physiol.*, **1995**, *57*:417–445.
- Brownstein, M.J., and Hoffman, B.J. Neurotransmitter transporters. *Recent Prog. Horm. Res.*, **1994**, *49*:27–42.
- Burnstock, G. Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates. *Pharmacol. Rev.*, **1969**, *21*:247–324.
- Burnstock, G. Purinergic neurotransmission. *Semin. Neurosci.*, **1996**, *8*:171–257.
- Burnstock, G. P2X receptors in sensory neurons. *Br. J. Anaesth.*, **2000**, *84*:476–488.
- Bylund, D.B. Subtypes of α_1 and α_2 -adrenergic receptors. *FASEB J.*, **1992**, *6*:832–839.
- Cannon, W.B. Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.*, **1929**, *9*:399–431.
- Cannon, W.B. *The Wisdom of the Body*. Norton, New York, **1932**.
- Catterall, W.A. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol. Rev.*, **1992**, *72* (suppl 4):S15–S48.
- Catterall, W.A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, **2000**, *26*:13–25.
- Caulfield, M.P., and Birdsall, N.J. International Union of Pharmacology: XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **1998**, *50*:279–290.
- Changeux, J.-P., and Edelstein, S.J. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **1998**, *21*:959–980.
- Chong, B.S., and Mersfelder, T.L. Entacapone. *Ann. Pharmacother.*, **2000**, *34*:1056–1065.
- Collins, S., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. From ligand binding to gene expression: new insights into the regulation of G-protein-coupled receptors. *Trends Biochem. Sci.*, **1992**, *17*:37–39.
- Dale, H.H. The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission. *Pharmacol. Rev.*, **1954**, *6*:7–13.
- Darlison, M.G., and Richter, D. Multiple genes for neuropeptides and their receptors: co-evolution and physiology. *Trends Neurosci.*, **1999**, *22*:81–88.
- Docherty, J.R. Subtypes of functional α_1 - and α_2 -adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.*, **1998**, *361*:1–15.
- Dooley, T.P. Cloning of the human phenol sulfotransferase gene family: three genes implicated in the metabolism of catecholamines, thyroid hormones and drugs. *Chem. Biol. Interact.*, **1998**, *109*:29–41.
- Dorn, G.W., and Brown, J.H. Gq signaling in cardiac adaptation and maladaptation. *Trends Cardiovasc. Med.*, **1999**, *9*:26–34.
- Eccles, J.C. *The Physiology of Synapses*. Springer-Verlag, Berlin; Academic Press, New York, **1964**.

- Eccles, J.C. *The Understanding of the Brain*. McGraw-Hill, New York, 1973.
- Edwards, A.S., and Scott, J.D. A-kinase anchoring proteins: protein kinase A and beyond. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2000, 12:217-221.
- Eiden, L.E. The cholinergic gene locus. *J. Neurochem.*, 1998, 70:2227-2240.
- Fernandez-Chacon, R., and Südhof, T.C. Genetics of synaptic vesicle function: toward the complete functional anatomy of an organelle. *Annu. Rev. Physiol.*, 1999, 61:753-776.
- Francis, S.H., and Corbin, J.D. Structure and function of cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Annu. Rev. Physiol.*, 1994, 56:237-272.
- Fredholm, B.B., Abbracchio, M.P., Burnstock, G., Dubyak, G.R., Harden, T.K., Jacobson, K.A., Schwabe, U., and Williams, M. Towards a revised nomenclature for P1 and P2 receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18:79-82.
- Furchgott, R.F. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1984, 24:175-197.
- Furchgott, R.F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci. Rep.*, 1999, 19:235-251.
- Goldberg, L.I., Volkman, P.H., and Kohli, J.D. A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, 18:57-79.
- Good, D.J. How tight are your genes? Transcriptional and posttranscriptional regulation of the leptin receptor, NPY, and POMC genes. *Horm. Behav.*, 2000, 37:284-298.
- Gutkind, J.S. The pathways connecting G protein-coupled receptors to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273:1839-1842.
- Halford, J.C., and Blundell, J.E. Pharmacology of appetite suppression. *Prog. Drug Res.*, 2000, 54:25-58.
- Hall, Z.W., and Sanes, J.R. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell*, 1993, 72 (suppl):99-121.
- Hausdorff, W.P., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. Turning off the signal: desensitization of β -adrenergic receptor function. *FASEB J.*, 1990, 4:2881-2889.
- Heck, D.A., and Bylund, D.B. Differential down-regulation of α -2 adrenergic receptor subtypes. *Life Sci.*, 1998, 62:1467-1472.
- Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 2nd ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1992.
- Hille, B., Armstrong, C.M., and MacKinnon, R. Ion channels: from idea to reality. *Nat. Med.*, 1999b, 5:1105-1109.
- Hobbs, A.J., Higgs, A., and Moncada, S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1999, 39:191-220.
- Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, Z.Q., Sergeev, V., Ubink, R., and Diez, M. Neuropeptides—an overview. *Neuropharmacology*, 2000, 39:1337-1356.
- Hutchins, C. Three-dimensional models of the D1 and D2 dopamine receptors. *Endocr. J.*, 1994, 2:7-23.
- Ignarro, L.J. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1999, 34:879-886.
- Iversen, L.L. Uptake processes for biogenic amines. In: *Handbook of Psychopharmacology*. Vol. 3. (Iversen, L.L., Iversen, S.D., and Snyder, S.H., eds.) New York, Plenum Press, 1975, pp. 381-442.
- Jahn, R., and Südhof, T.C. Synaptic vesicles and exocytosis. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1994, 17:219-246.
- Karlin, A., and Akabas, M.H. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron*, 1995, 15:1231-1244.
- Katz, B. *Nerve, Muscle, and Synapse*. McGraw-Hill, New York, 1966.
- Katz, B. *The Release of Neural Transmitter Substances*. Charles C Thomas, Springfield, IL, 1969.
- Kelly, R.B. Storage and release of neurotransmitters. *Cell*, 1993, 72 (suppl):43-53.
- Kopin, I.J. Metabolic degradation of catecholamines. The relative importance of different pathways under physiological conditions and after administration of drugs. In: *Catecholamines*. (Blaschko, H.K.F., and Muscholl, E., eds.) Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. Vol. 33. Berlin, Springer-Verlag, 1972, pp. 271-282.
- Langer, S.Z. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18:95-99.
- Lefkowitz, R.J. G protein-coupled receptors. III. New roles for receptor kinases and beta-arrestins in receptor signaling and desensitization. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273:18677-18680.
- Lefkowitz, R.J. The superfamily of heptahelical receptors. *Nat. Cell Biol.*, 2000, 2:E133-E136.
- Lin, R.C., and Scheller, R.H. Structural organization of the synaptic exocytosis core complex. *Neuron*, 1997, 19:1087-1094.
- Loewy, A.D., and Spyer, K.M., eds. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, Oxford University Press, 1990.
- Lukas, R.J., Changeux, J.P., Le Novere, N., Albuquerque, E.X., Balfour, D.J., Berg, D.K., Bertrand, D., Chippinelli, V.A., Clarke, P.B., Collins, A.C., Dani, J.A., Grady, S.R., Kellar, K.J., Lindstrom, J.M., Marks, M.J., Quik, M., Taylor, P.W., and Wonnacott, S. International Union of Pharmacology: XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51:397-401.
- Lundberg, J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol. Rev.*, 1996, 48:113-178.
- MacDermott, A.B., Role, L.W., and Siegelbaum, S.A. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999, 22:443-485.
- Man in't Veld, A., Boomsma, F., Lenders, J., v.d. Meiracker, A., Julien, C., Tulen, J., Moleman, P., Thien, T., Lamberts, S., and Schalekamp, M. Patients with congenital dopamine β -hydroxylase deficiency. A lesson in catecholamine physiology. *Am. J. Hypertens.*, 1988, 1:231-238.
- Masson, J., Sagn, C., Hamon, M., and Mestikawy, S.E. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51:439-464.
- McDonald, T.F., Pelzer, S., Trautwein, W., and Pelzer, D.J. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol. Rev.*, 1994, 74:365-507.
- Meir, A., Ginsburg, S., Butkevich, A., Kachalsky, S.G., Kaiserman, I., Ahdut, R., Demigoren, S., and Rahamimoff, R. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. *Physiol. Rev.*, 1999, 79:1019-1088.
- Michel, T., and Feron, O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J. Clin. Invest.*, 1997, 100:2146-2152.
- Miller, R.J. Presynaptic receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1998, 38:201-227.
- Nagatsu, T. Genes for human catecholamine-synthesizing enzymes. *Neurosci. Res.*, 1991, 12:315-345.
- Numa, S., Noda, M., Takahashi, H., Tanabe, T., Toyosoto, M., Furutani, Y., and Kikuyotani, S. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1983, 48 (part 1):57-69.
- Parsons, S.M., Prior, C., and Marshall, I.G. Acetylcholine transport, storage, and release. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1993, 35:279-390.
- Poyner, D., Cox, H., Bushfield, M., Treherne, J.M., and Demetrikopoulos, M.K. Neuropeptides in drug research. *Prog. Drug Res.*, 2000, 54:121-149.
- Reichardt, L.F., and Farinas, I. Neurotrophic factors and their receptors. In: *Molecular and Cell Approaches to Neural Development*. (Cowan, W.M., Jessel, T.M., and Zipursky, S.L., eds.) New York, Oxford University Press, 1997, pp. 220-263.
- Robertson, D., Haile, V., Perry, S.E., Robertson, R.M., Phillips, J.A., and Biaggioni, I. Dopamine β -hydroxylase deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension*, 1991, 18:1-8.
- Rubanyi, G.M., and Polokoff, M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.*, 1994, 46:325-415.
- Sanes, J.R., and Lichtman, J.W. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999, 22:389-442.
- Saunders, C., and Limbird, L.E. Localization and trafficking of α 2-adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol. Ther.*, 1999, 84:193-205.
- Schiavo, G., Matteoli, M., and Montecucco, C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol. Rev.*, 2000, 80:717-766.
- Schuldiner, S. A molecular glimpse of vesicular monoamine transporters. *J. Neurochem.*, 1994, 62:2067-2078.
- Shapiro, R.L., Hatheway, C., and Swerdlow, D.L. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129:221-228.
- Smith, C.M., Radzio-Andzelm, E., Madhusudan, Akamine, P., and Taylor, S.S. The catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase: prototype for an extended network of communication. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 1999, 71:313-341.
- Sneddon, P., Westfall, T.D., Todorov, L.D., Mihaylova-Todorova, S., Westfall, D.P., and Kennedy, C. Modulation of purinergic neurotransmission. *Prog. Brain Res.*, 1999, 120:11-20.
- Sokolovsky, M. Endothelin receptor subtypes and their role in transmembrane signaling mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 1995, 68:435-471.
- Starke, K. Presynaptic α -autoreceptors. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1987, 107:73-146.
- Strader, C.D., Fong, T.M., Tota, M.R., Underwood, D., and Dixon, R.A. Structure and function of G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, 63:101-132.
- Stull, J.T., Bowman, B.F., Gallagher, P.J., Herring, B.P., Hsu, L.C., Kamm, K.E., Kubota, Y., Leachman, S.A., Sweeney, H.L., and Tansey, M.G. Myosin phospho-

- phorylation in smooth and skeletal muscles: regulation and function. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1990**, 327:107-126.
- Taussig, R., and Gilman, A.G. Mammalian membrane-bound adenylyl cyclase. *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270:1-4.
- Taylor, P., Luo, Z.D., and Camp, S. The genes encoding the cholinesterases: structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In, *Cholinesterase and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 63-80.
- Trendelenburg, U. A kinetic analysis of the extraneuronal uptake and metabolism of catecholamines. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **1980**, 87:33-115.
- Tsien, R.W., Lipscombe, D., Madison, D.V., Bley, K.R., and Fox, A.P. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci.*, **1988**, 11:431-438.
- Vanhoutte, P.M. Endothelium-dependent responses in congestive heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **1996**, 28:2233-2240.
- Volz, H.P., and Gleiter, C.H. Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging*, **1998**, 13:341-355.
- von Euler, U.S. Synthesis, uptake and storage of catecholamines in adrenergic nerves. The effects of drugs. In, *Catecholamines*. (Blaschko, H., and Muscholl, E., eds.) Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. Vol. 33. Berlin, Springer-Verlag, **1972**, pp. 186-230.
- von Euler, U.S. Historical perspective: growth and impact of the concept of chemical neurotransmission. In, *Chemical Neurotransmission—75 Years*. (Stjärne, L., Hedqvist, P., Lagercrantz, H., and Wennmalm, A., eds.) London, Academic Press, **1981**, pp. 3-12.
- von Kugelgen, I., Norenberg, W., Koch, H., Meyer, A., Illes, P., and Starke, K. P2-receptors controlling neurotransmitter release from postganglionic sympathetic neurons. *Prog. Brain Res.*, **1999**, 120:173-182.
- Wahlestedt, C., and Reis, D.J. Neuropeptide Y-related peptides and their receptors—are the receptors potential therapeutic drug targets? *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1993**, 33:309-352.
- Wessler, I. Acetylcholine at motor nerves: storage, release and presynaptic modulation by autoreceptors and adrenoreceptors. *Int. Rev. Neurobiol.*, **1992**, 34:283-384.
- Weyer, C., Gautier, J.F., and Danforth, E. Development of beta 3-adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes—an update. *Diabetes Metab.*, **1999**, 25:11-21.
- Wouters, J. Structural aspects of monoamine oxidase and its reversible inhibition. *Curr. Med. Chem.*, **1998**, 5:137-162.
- Wu, D., and Hersh, L.B. Choline acetyltransferase: celebrating its fiftieth year. *J. Neurochem.*, **1994**, 62:1653-1663.
- Zhong, H., and Minneman, K.P. Alpha1-adrenoceptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.*, **1999**, 375:261-276.
- Zigmond, R.E., Schwarzschild, M.A., and Rittenhouse, A.R. Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1989**, 12:415-461.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Joan Heller Brown e Palmer Taylor

A acetilcolina é o neurotransmissor endógeno das sinapses e junções neuroefetoras colinérgicas dos sistemas nervosos central e periférico. Suas ações são mediadas por receptores nicotínicos e muscarínicos, que fazem a transdução de sinais através de mecanismos diferentes. Os receptores muscarínicos no sistema nervoso periférico são encontrados primariamente nas células efetoras autônomas inervadas pelos nervos parassimpáticos pós-ganglionares. Os receptores muscarínicos também estão presentes nos gânglios e em algumas células, como as células endoteliais dos vasos sanguíneos, que recebem pouca ou nenhuma inervação colinérgica. Algumas regiões do cérebro, como hipocampo, córtex e tálamo, possuem grande concentração de receptores muscarínicos. Os agonistas colinérgicos simulam os efeitos da acetilcolina nesses locais.

Na primeira seção deste capítulo, descrevemos as propriedades farmacológicas e as indicações terapêuticas da acetilcolina e dos agonistas que estimulam os receptores muscarínicos; esses agonistas são tipicamente congêneres de ação prolongada da acetilcolina ou alcalóides naturais. Vários desses agentes se superpõem, conferindo sua atividade colinomimética pelo estímulo dos receptores nicotínicos, assim como dos muscarínicos. Em geral, esses agonistas apresentam pouca seletividade para os diversos subtipos de receptores muscarínicos descritos adiante. As indicações clínicas dos agonistas muscarínicos, primariamente em oftalmologia e para aumentar o tônus gastrointestinal e vesical, são discutidas aqui e também nos Caps. 37, 39 e 66.

Na última seção deste capítulo, tratamos dos antagonistas dos receptores muscarínicos, fármacos que inibem as ações da acetilcolina pelo bloqueio dos receptores nos locais efetores autônomos inervados pelos nervos colinérgicos pós-ganglionares. Eles também inibem as ações da acetilcolina nos receptores muscarínicos pré e pós-sinápticos nos gânglios e nos neurônios do sistema nervoso central. Com exceção dos compostos com estrutura do amônio quaternário, os antagonistas dos receptores muscarínicos são altamente seletivos para os receptores muscarínicos, em comparação com os nicotínicos. Além disso, um número cada vez maior de antagonistas apresenta seletividade para os subtipos dos receptores muscarínicos, aumentando assim a seletividade e minimizando os efeitos colaterais indesejados. As indicações terapêuticas dos antagonistas dos receptores muscarínicos incluem os distúrbios dos tratos gastrointestinal e urinário (ver também Caps. 37 e 39), doenças respiratórias específicas (ver também Cap. 28), cinetose, sintomas parkinsonianos (ver Cap. 22) e intoxicação por inibidores da colinesterase (ver também Cap. 8); seu uso em oftalmologia será discutido com detalhes no Cap. 66.

I. AGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Os agonistas dos receptores colinérgicos muscarínicos podem ser divididos em 2 grupos: (1) acetilcolina e vários ésteres sintéticos da colina e (2) alcalóides colinomiméticos naturais (em particular

pilocarpina, muscarina e arecolina) e seus congêneres sintéticos. Além disso, os agentes anticolinesterásicos (Cap. 8) e os estimulantes ganglionares (Cap. 9) apresentam ações parassimpaticomiméticas; seus efeitos predominantes podem ser indiretos ou se originar de outros locais além dos efetores colinérgicos pós-ganglionares.

ACETILCOLINA

A acetilcolina (ACh), sintetizada pela primeira vez por Baeyer em 1867, praticamente não tem aplicações terapêuticas porque suas ações são difusas e sua hidrólise, catalisada tanto pela acetilcolinesterase (AChE) como pela butirilcolinesterase plasmática, é rápida. Conseqüentemente, foram sintetizados vários derivados na tentativa de obter fármacos com uma ação mais seletiva e prolongada.

Mecanismo de ação. Os mecanismos de ação da ACh endógena nas membranas pós-juncionais das células efetoras e dos neurônios correspondem às 4 classes de sinapses colinérgicas discutidas no Cap. 6. Recapitulando, essas sinapses são encontradas: (1) nos locais efetores autônomos, inervadas por fibras parassimpáticas pós-ganglionares; (2) nas células ganglionares simpáticas e parassimpáticas e na medula supra-renal, inervada por fibras autônomas pré-ganglionares; (3) nas placas motoras terminais dos músculos esqueléticos, inervadas pelos nervos motores somáticos; e (4) em algumas sinapses periféricas e do sistema nervoso central (SNC), onde suas ações podem ser tanto pré como pós-sinápticas. Quando a ACh é administrada de modo sistêmico, pode agir em todos esses locais; no entanto, como composto de amônio quaternário, sua penetração no SNC é limitada, e a butirilcolinesterase plasmática reduz as concentrações de ACh que alcançam a periferia com baixa perfusão.

As ações da ACh e dos fármacos relacionados nos locais efetores autônomos são denominadas *muscarínicas*, com base na observação inicial de que a muscarina age seletivamente nesses locais e exerce os mesmos efeitos qualitativos da ACh. Conseqüentemente, as ações muscarínicas ou parassimpaticomiméticas dos fármacos considerados neste capítulo são praticamente equivalentes aos efeitos dos impulsos nervosos parassimpáticos pós-ganglionares relacionados no Quadro 6.1; as diferenças entre as ações dos agonistas muscarínicos clássicos são em grande parte quantitativas, embora haja pouca seletividade para um órgão ou sistema específico. Os receptores muscarínicos também estão presentes nas células ganglionares autônomas e na medula supra-renal. Geralmente acredita-se que o estímulo muscarínico dos gânglios e da medula supra-renal seja modulador da estimulação nicotínica. Todas as ações da ACh e de seus congêneres nos receptores muscarínicos podem ser bloqueadas pela atropina. As ações *nicotínicas* dos agonistas colinérgicos são atribuídas à sua estimulação inicial e freqüentemente em altas doses até o bloqueio subsequente das células ganglionares autônomas, da medula supra-renal e da junção neuromuscular, ações comparáveis às da nicotina.

Propriedades e subtipos de receptores muscarínicos. Os receptores muscarínicos foram inicialmente caracterizados pela análise das respostas de células e tecidos periféricos e centrais. Os diferentes efeitos de 2 agonistas muscarínicos, o betanecol e o McN-A-343, no tônus do esfíncter esofágico inferior levaram à designação inicial dos receptores muscarínicos como M_1 (ganglionares) e M_2 (de células efetoras) (Goyal e Rattan, 1978; *ver também* Cap. 6). A base da seletividade desses agonistas não foi esclarecida e não há evidências conclusivas que os antagonistas discriminem os subtipos de receptores muscarínicos (*ver* Eglén *et al.*, 1996; Caulfield e Birdsall, 1998). No entanto, estudos subsequentes sobre a ligação de radioligantes revelaram definitivamente a existência de mais de uma única população de locais de ligação de antagonistas (Hammer *et al.*, 1980). Em particular, o antagonista muscarínico pirenzepina demonstrou se ligar com alta afinidade a locais no córtex cerebral e nos gânglios simpáticos (M_1), porém ter baixa afinidade por locais no músculo cardíaco, nos músculos lisos e em várias glândulas. Tais dados explicam a capacidade da pirenzepina de bloquear as respostas induzidas pelos agonistas, mediadas por receptores muscarínicos nos gânglios simpáticos e mioentéricos em concentrações consideravelmente mais baixas que as necessárias para bloquear as respostas resultantes da estimulação direta dos receptores em vários órgãos efetores. Hoje existem antagonistas mais novos que podem discriminar melhor entre os vários subtipos de receptores muscarínicos. Por exemplo, a triptamina apresenta seletividade para os receptores M_2 cardíacos, em comparação com os receptores muscarínicos M_3 , enquanto a darifenacina é relativamente seletiva para o antagonismo dos receptores M_3 glandulares e dos músculos lisos, em comparação com os receptores M_2 (*ver* Caulfield e Birdsall, 1998; Birdsall *et al.*, 1998; Levine *et al.*, 1999).

A clonagem dos cDNA que codificam os receptores muscarínicos identificou 5 produtos de genes diferentes (Bonner *et al.*, 1987), atualmente denominados M_1 a M_5 (*ver* Cap. 6). Todos os subtipos conhecidos do receptor muscarínico interagem com os membros de um grupo de proteínas reguladoras heterotriméricas ligadas ao nucleotídeo guanina (proteínas G) que, por sua vez, estão ligadas a vários efetores celulares (*ver* Cap. 2). Foram definidas as regiões internas dos receptores, responsáveis pela especificidade de acoplamento da proteína G, primariamente por estudos sobre a mutagenese e quimeras dos subtipos de receptores. Em particular, uma região na extremidade do terminal carboxila da terceira alça intracelular do receptor foi considerada responsável pela especificidade do acoplamento da proteína G e demonstra grande parte de homologia entre os receptores M_1 , M_3 e M_5 e os receptores M_2 e M_4 (*ver* Wess, 1996; Caulfield, 1993; Caulfield e Birdsall, 1998). As regiões conservadas na segunda alça intracelular também conferem especificidade para um reconhecimento adequado pela proteína G. Embora a seletividade não seja absoluta, a estimulação dos receptores M_1 ou M_3 provoca hidrólise dos polifosfolipídios e mobilização do Ca^{2+} intracelular, em consequência da interação com uma proteína G (G_q) que ativa a fosfolipase C (*ver* Cap. 6); esse efeito, por sua vez, resulta em diversos eventos mediados por Ca^{2+} , diretamente ou em consequência da fosforilação das proteínas-alvo. Já os receptores muscarínicos M_2 e M_4 inibem a adenililciclase e regulam determinados canais iônicos (p. ex., aumento da condutância de K^+ no tecido atrial cardíaco) pela liberação das subunidades da proteína G sensível à toxina *pertussis* (G_i e G_o), diferentes das proteínas G utilizadas pelos receptores M_1 e M_3 (*ver* Caps. 2 e 12).

Estudos com anticorpos e ligantes específicos para os subtipos dos receptores muscarínicos demonstraram uma localização disseminada desses subtipos, por exemplo, no interior de regiões cerebrais e em diferentes populações de células dos músculos lisos (*ver* Levey, 1993; Yasuda *et al.*, 1993; Eglén *et al.*, 1996; Caulfield e Birdsall, 1998). Os subtipos de M_1 a M_4 foram rompidos mediante manipulação genética para criar alelos nulos para cada um desses genes (Hamilton *et al.*, 1997; Gomez *et al.*, 1999a e b; Matsui *et al.*, 2000). As alterações das respostas centrais aos agonistas colinérgicos como convulsões, hipotermia, tremores e analgesia são preponderantes nos fenótipos de camundongos com *knockout* de M_1 , M_2 e M_4 . Os camundongos sem os receptores M_3 apresentam lesões periféricas mais evidentes como alteração da salivação, constrição da pupila e contração vesical. Alterações mínimas acompanhando a deleção de determinados receptores sugere proximidade de subtipos de receptor em vários tecidos.

Propriedades farmacológicas

Aparelho cardiovascular. A ACh exerce 4 efeitos primários no aparelho cardiovascular: vasodilatação, redução da frequência car-

díaca (efeito cronotrópico negativo), diminuição da taxa de condução nos tecidos especializados dos nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV) (efeito dromotrópico negativo) e redução da força de contração cardíaca (efeito inotrópico negativo). O último efeito tem menos significado no músculo ventricular que no atrial. Alguns dos efeitos supracitados podem ser obscurecidos pela atenuação dos efeitos diretos da ACh pelos reflexos barorreceptores, e outros.

Embora a ACh seja raramente administrada por via sistêmica, suas ações cardíacas são importantes devido ao envolvimento dos impulsos vagais colinérgicos nas ações dos glicosídeos cardíacos, agentes antiarrítmicos e muitos outros fármacos, assim como depois da estimulação aferente visceral durante intervenções cirúrgicas. A aplicação intravenosa de uma pequena dose de ACh causa uma queda fugaz da pressão arterial por vasodilatação generalizada, em geral acompanhada de taquicardia reflexa. É necessária uma dose consideravelmente maior para causar bradicardia ou bloqueio da condução do nodo AV por ação direta da ACh no coração. Se forem aplicadas grandes doses de ACh após a administração de atropina, observa-se aumento da pressão arterial, provocado pela estimulação da medula supra-renal e dos gânglios simpáticos para a liberação de catecolaminas para a circulação e pelas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares.

A ACh causa dilatação de quase todos os leitos vasculares, inclusive os dos vasos sanguíneos pulmonares e coronarianos. A vasodilatação dos leitos coronarianos é mediada pela liberação de óxido nítrico e pode ser produzida por reflexos baro ou quimiorreceptores ou por estimulação elétrica direta do vago (Feigl, 1998). No entanto, nem o tônus vasodilatador parassimpático nem o tônus vasoconstritor simpático desempenham um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo coronariano, em comparação com os efeitos da tensão local de oxigênio e os fatores metabólicos autorreguladores como a adenosina (Berne e Levy, 1997).

A dilatação dos leitos vasculares pela acetilcolina ocorre pela presença dos receptores muscarínicos, principalmente o subtipo M_3 (Bruning *et al.*, 1994; Eglén *et al.*, 1996; Caulfield e Birdsall, 1998), apesar da falta de inervação colinérgica aparente na maioria dos vasos sanguíneos. Os receptores muscarínicos responsáveis pelo relaxamento estão localizados nas células endoteliais dos vasos sanguíneos; quando esses receptores são estimulados, as células endoteliais liberam o fator de relaxamento derivado do endotélio, ou óxido nítrico (Moncada e Higgs, 1997), que se difunde para as células dos músculos lisos adjacentes, promovendo seu relaxamento (Furchgott, 1999; Ignarro *et al.*, 1999; *ver* Cap. 6). A vasodilatação também pode ocorrer secundariamente pela ACh, que inibe a liberação da norepinefrina pelas terminações nervosas adrenérgicas. Se o endotélio estiver lesado, a ACh pode estimular os receptores das células dos músculos lisos e provocar vasoconstrição.

A estimulação colinérgica altera diretamente a função cardíaca e inibe os efeitos da ativação adrenérgica. A última ação depende do nível de estimulação simpática do coração e resulta em parte da inibição da formação de AMP cíclico e da redução da atividade dos canais de Ca^{2+} tipo L (*ver* Brodke e Michel, 1999). Como as fibras parassimpáticas colinérgicas estão amplamente distribuídas para os nodos SA e AV e para o músculo atrial, os impulsos vagais exercem ações críticas na maioria das células cardíacas especializadas. A inervação colinérgica do miocárdio ventricular é esparsa e as fibras parassimpáticas terminam predominantemente no tecido de condução especializado, como as fibras de Purkinje (Kent *et al.*, 1974; Levy e Schwartz, 1994).

No nodo SA, cada impulso cardíaco normal é iniciado pela despolarização espontânea das células marca-passo (*ver* Cap. 35). Em um nível crítico — o limiar do potencial —, essa despolarização desencadeia um potencial de ação. O potencial de ação é conduzido pelas fibras do músculo atrial até o nodo AV e a partir daí pelo

sistema de Purkinje até o músculo ventricular. A ACh diminui a frequência cardíaca reduzindo a frequência de despolarização diastólica espontânea (a corrente marca-passo) e aumentando a corrente de repolarização no nodo SA; a obtenção do limiar do potencial e os efeitos subsequentes do ciclo cardíaco são assim retardados (DiFrancesco, 1993).

No músculo atrial, a ACh diminui a força de contração, efeito inibitório direto da ACh que ocorre pela ativação da proteína G regulada por canais de K^+ mediada por receptores M_2 (ver Wickman e Clapham, 1995). O aumento da permeabilidade ao K^+ leva à hiperpolarização e encurta a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo. A taxa de condução do impulso no átrio normal não é afetada ou pode aumentar. O aumento ocorre pela ativação de mais canais de Na^+ em resposta à hiperpolarização induzida pela ACh. A associação desses fatores é a base da perpetuação ou da exacerbação pelos impulsos vagais do *flutter* ou da fibrilação atrial que surgem de um foco ectópico. Em contrapartida, a ACh retarda a condução e aumenta o período refratário primariamente no nodo AV e, em menor grau, no sistema de condução de Purkinje. A redução da condução do nodo AV é geralmente responsável pelo bloqueio cardíaco total que pode ser observado ao se administrarem grandes quantidades de agonistas colinérgicos por via sistêmica. Com o aumento do tônus vagal, como o provocado pelos glicosídeos digitálicos, o aumento do período refratário pode contribuir para a redução da frequência de transmissão dos impulsos atriais anômalos para o ventrículo, diminuindo assim a frequência ventricular durante o *flutter* ou a fibrilação atrial.

No ventrículo, a ACh liberada por estimulação vagal ou aplicada diretamente também produz um efeito inotrópico negativo, embora muito menor do que o observado no átrio. No homem e em muitos mamíferos, a inibição direta não é aparente, a menos que a contratilidade seja aumentada por estimulação adrenérgica (Higgins *et al.*, 1973; Levy e Schwartz, 1994; Michel e Brodke, 1999). A automaticidade das fibras de Purkinje é suprimida e o limiar de fibrilação ventricular aumenta (Kent *et al.*, 1974; Kent e Epstein, 1976). As terminações nervosas simpáticas e vagais encontram-se muito próximas e acredita-se que existam receptores muscarínicos também nos locais pré e pós-sinápticos (Wellstein e Pitschner, 1988). A inibição da estimulação adrenérgica do coração tem origem na capacidade da ACh de modular ou deprimir a resposta miocárdica às catecolaminas, assim como sua capacidade de inibir a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas.

Tratos gastrointestinal e urinário. Embora a estimulação da atividade vagal para o trato gastrointestinal aumente o tônus, a amplitude da contração e a atividade secretora do estômago e do intestino, tais respostas não são observadas sempre que se administra ACh. A baixa perfusão e a hidrólise rápida pela butirilcolinesterase plasmática limitam o acesso da ACh aos receptores muscarínicos. A inervação parassimpática sacral promove a contração do músculo detrusor da bexiga, aumentando a pressão de esvaziamento e a peristalse ureteral, mas por motivos semelhantes essas respostas não são evidentes com a administração de ACh.

Efeitos diversos. A influência da ACh e a inervação parassimpática de vários órgãos e tecidos são discutidas em detalhes no Cap. 6. A ACh e seus análogos estimulam a secreção de todas as glândulas que recebem inervação parassimpática, inclusive as glândulas lacrimais, traqueobrônquicas, salivares, digestivas e sudoríparas exócrinas. Seus efeitos no aparelho respiratório, além do aumento da secreção traqueobrônquica, são a broncoconstrição e a estimulação dos quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos. Quando instilados no olho, produzem miose (ver Cap. 66).

Sinergismos e antagonismos. As ações muscarínicas da ACh e de todos os fármacos dessa classe são bloqueadas seletivamente pela atropina, primariamente pela ocupação competitiva dos recep-

tores muscarínicos nas células efetoras autônomas e secundariamente nas células ganglionares autônomas. As ações nicotínicas da ACh e de seus derivados nos gânglios autônomos são bloqueadas por hexametônio e trimetafano; suas ações na junção neuromuscular do músculo esquelético são antagonizadas pela tubocurarina e por outros bloqueadores competitivos (ver Cap. 9).

ÉSTERES COLINOMIMÉTICOS DA COLINA E ALCALÓIDES NATURAIS

A *metacolina* (acetil- β -metilcolina) difere da ACh principalmente pela sua maior duração e pela seletividade de sua ação, mais prolongada porque ela é hidrolisada pela AChE em uma taxa consideravelmente mais lenta que a ACh, sendo quase totalmente resistente à hidrólise pela colinesterase inespecífica, ou butirilcolinesterase. Sua seletividade se manifesta por ações levemente nicotínicas e predominantemente muscarínicas, as últimas sendo mais acentuadas no aparelho cardiovascular (Quadro 7.1).

O *carbacol* e o *betanecol*, que são ésteres carbamil sem substituições, são resistentes à hidrólise pela AChE ou pelas colinesterases inespecíficas; suas meias-vidas são portanto suficientemente longas para se distribuírem em áreas de baixo fluxo sanguíneo. O betanecol possui ações predominantemente muscarínicas, demonstrando alguma seletividade pelo trato gastrointestinal e pela motilidade da bexiga. O carbacol mantém uma atividade nicotínica importante, em particular nos gânglios autônomos. É provável que tanto suas ações periféricas como as ganglionares ocorram em parte pela liberação de ACh endógena pelas terminações das fibras colinérgicas.

Os 3 principais alcalóides desse grupo — *pilocarpina*, *muscarina* e *arecolina* — têm os mesmos principais locais de ação que os ésteres da colina discutidos anteriormente. A muscarina age quase exclusivamente nos receptores muscarínicos e sua classificação decorre disso. A arecolina também age nos receptores nicotínicos. A pilocarpina tem uma ação predominantemente muscarínica, porém provoca respostas cardiovasculares anômalas, e as glândulas sudoríparas são particularmente sensíveis a esse fármaco. Embora esses alcalóides naturais tenham grande valor como instrumentos farmacológicos, seu uso clínico atual está praticamente restrito ao da pilocarpina como sialagogo e agente miótico (ver Cap. 66).

História e fontes. Das várias centenas de derivados sintéticos da colina pesquisados, apenas a metacolina, o carbacol e o betanecol têm aplicações clínicas. As estruturas desses compostos são mostradas na Fig. 7.1. A metacolina, o análogo β -metil da ACh, foi estudada por Hunt e Taveau já em 1911. O carbacol, o éster carbamil da colina, e o betanecol e seu análogo β -metil foram sintetizados e investigados na década de 1930. A pilocarpina é o principal alcalóide obtido das folhas dos arbustos sul-americanos do gênero *Pilocarpus*. Embora há muito tempo os nativos soubessem que mascar as folhas das plantas *Pilocarpus* promove a salivação, as primeiras experiências foram aparentemente realizadas em 1874 por um médico brasileiro chamado Coutinho. O alcalóide foi isolado em 1875 e pouco tempo depois Weber descreveu as ações da pilocarpina nas pupilas e nas glândulas sudoríparas e salivares.

Os efeitos tóxicos de certas espécies de cogumelos são conhecidos desde a antiguidade, mas apenas depois que Schmiedeberg isolou o alcalóide muscarínico da *Amanita muscaria* em 1869 suas propriedades puderam ser pesquisadas de forma sistemática. O papel desempenhado pela muscarina no desenvolvimento da teoria neuro-humoral é descrito no Cap. 6. A arecolina é o principal alcalóide da areca ou amêndoa de bétel, as sementes de *Areca catechu*. A amêndoa de bétel de cor avermelhada é consumida como estimulante pelos nativos do subcontinente indiano e das Índias Orientais em uma mistura para mascar conhecida como bétel e composta pela semente, pelo visgo da casca e pelas folhas de *Piper betle*, uma espécie trepadeira de pimenta.

Relações entre estrutura e atividade. Os alcalóides muscarínicos apresentam acentuadas diferenças entre si, assim como relações estruturais inte-

Quadro 7.1 Algumas propriedades farmacológicas dos ésteres da colina e dos alcalóides naturais

AGONISTA MUSCARÍNICO	SENSIBILIDADE ÀS COLINESTERASES	Atividade muscarínica					ATIVIDADE NICOTÍNICA
		CARDIOVASCULAR	GASTROINTESTINAL	VESICAL	OCULAR (USO TÓPICO)	ANTAGONISMO PELA ATROPINA	
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacol	-	+	+++	+++	++	+	+++
Betanecol	-	±	+++	+++	++	+++	-
Muscarina	-	++	+++	+++	++	+++	-
Pilocarpina	-	+	+++	+++	++	+++	-

ressantes em comparação com os ésteres quaternários da colina (Fig. 7.1). A arecolina e a pilocarpina são aminas terciárias. A *muscarina*, um composto de amônio quaternário, tem absorção mais limitada. A química e a farmacologia de muitos compostos muscarínicos naturais e sintéticos foram revistas por Bebbington e Brimblecombe (1965). O McN-A-343 é um agonista que originalmente foi proposto como estimulando os receptores M_1 com alguma seletividade. Embora esteja claro que o McN-A-343 possa estimular os gânglios simpáticos e os neurônios inibitórios no plexo mioentérico, este é mais um efeito "funcional" que específico de certos subtipos. Na verdade, não se conhece agonista com especificidade para algum subtipo (Caulfield e Birdsall, 1998).

Propriedades farmacológicas

Trato gastrointestinal. Todos os agonistas muscarínicos podem estimular os músculos lisos do trato gastrointestinal, aumentando assim o tônus e a motilidade; grandes doses provocam espasmo e tenesmo. O carbacol, o betanecol e a pilocarpina, ao contrário da metacolina, estimulam o trato gastrointestinal sem efeitos cardiovasculares importantes.

Trato urinário. Os ésteres da colina e a pilocarpina contraem o músculo detrusor da bexiga, aumentando a pressão de esvaziamento, reduzindo a capacidade vesical e aumentando a peristaltase ureteral. Além disso, os músculos do trigono vesical e do esfíncter externo relaxam. A seletividade da estimulação vesical relacionada com a atividade cardiovascular é evidente para o betanecol. Em animais com lesões experimentais da medula espinhal, os agonistas muscarínicos promovem esvaziamento vesical.

Glândulas exócrinas. Os ésteres da colina e os alcalóides muscarínicos estimulam a secreção de glândulas que recebem inervação colinérgica parasimpática ou simpática, inclusive as glândulas lacrimais, salivares, digestivas, traqueobrônquicas e sudoríparas. A pilocarpina (10 mg-15 mg SC), em particular, promove uma intensa diaforese em humanos, podendo ser secretados de 2-3 l de suor. A salivação também aumenta acentuadamente. A pilocarpina oral parece provocar uma produção mais contínua de saliva. A muscarina e a arecolina também são agentes diaforéticos potentes. Os efeitos colaterais podem incluir soluços, salivação, náuseas, vômitos, debilidade e, eventualmente, colapso. Esses alcalóides também estimulam as glândulas lacrimais, gástricas, pancreáticas e intestinais, bem como as células mucosas do aparelho respiratório.

Aparelho respiratório. Além das secreções traqueobrônquicas, a musculatura lisa brônquica é estimulada pelos agonistas muscarínicos. Os pacientes com asma respondem com broncoconstrição intensa e redução da capacidade vital.

Aparelho cardiovascular. A infusão intravenosa contínua de metacolina causa hipotensão e bradicardia do mesmo modo que a ACh, mas em uma dose de 1/200. A muscarina, em pequenas doses, também leva a uma queda acentuada da pressão arterial e à lentificação ou cessação temporária dos batimentos cardíacos. Já o carbacol e o betanecol em geral provocam apenas uma queda temporária da pressão arterial em doses que alteram os tratos gastrointestinal e urinário. Do mesmo modo, a pilocarpina produz apenas uma queda rápida da pressão arterial. No entanto, se sua administração for precedida por uma dose adequada de um antagonista do receptor nicotínico, a pilocarpina provoca um aumento acentuado da pressão arterial. Tanto as respostas vasodepressoras como as pressóricas são evitadas pela atropina, efeito também suprimido pelos antagonistas α -adrenérgicos. Essas ações da pilocarpina não foram totalmente esclarecidas, mas podem se originar da estimulação ganglionar e da medula supra-renal.

Olho. Os agonistas muscarínicos estimulam o músculo constritor da pupila e ciliar quando aplicados topicamente no olho, provocando constrição da pupila e perda da acomodação.

Sistema nervoso central. A injeção intravenosa de doses relativamente pequenas de pilocarpina, muscarina e arecolina desencadeia um despertar cortical típico ou uma resposta de ativação em gatos, semelhante à produzida pela injeção de agentes anticolinérgicos ou pela estimulação elétrica da formação reticular no tronco encefálico. A resposta de despertar para todos esses fármacos é reduzida ou bloqueada pela atropina e por agentes semelhantes (Krnjević, 1974). Os ésteres da colina, sendo quaternários, não atravessam a barreira hematoencefálica.

Usos terapêuticos

O *cloridrato de betanecol* (*cloridrato carbamil- β -metilcolina*) está disponível em comprimidos e em solução injetável, sendo utilizado como estimulante da musculatura lisa do trato intestinal e particularmente da bexiga. O *cloridrato de pilocarpina* está disponível em doses orais de 5 ou 10 mg para o tratamento da xerostomia, ou como solução oftálmica de várias dosagens. O *cloridrato de metacolina* (*cloridrato de acetil- β -metilcolina*)

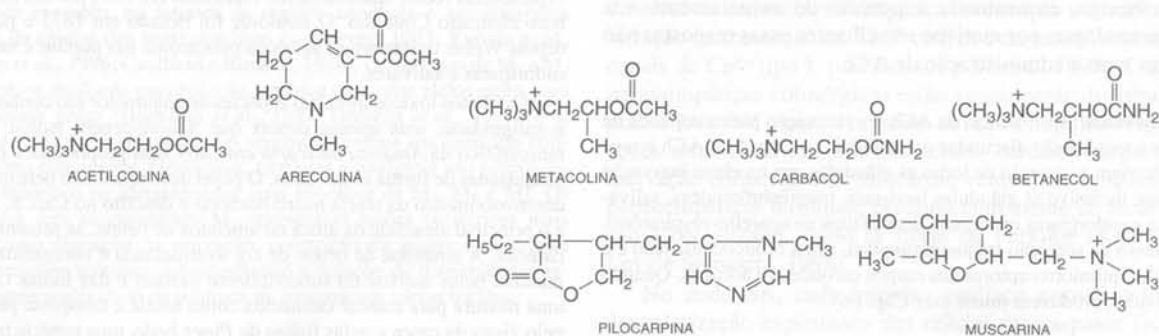


Fig. 7.1 Fórmulas estruturais da acetilcolina, dos ésteres da colina e dos alcalóides naturais que estimulam os receptores muscarínicos.

ainda pode ser administrado para o diagnóstico de hiper-reatividade brônquica e asma. A imprevisibilidade de sua absorção e a intensidade de sua resposta impediram seu uso como agente vasodilatador ou vagomimético cardíaco.

Distúrbios gastrintestinais. O betanecol pode ser valioso em certos casos de distensão pós-operatória e na atonia ou parestia gástrica. A via de escolha é a oral; a posologia habitual é de 10-20 mg 3-4 \times /dia. O betanecol é administrado por via oral antes de cada refeição nos casos sem retenção total; quando a retenção gástrica é total e nada passar para o duodeno, é necessário utilizar a via subcutânea porque o fármaco não é absorvido de modo adequado pelo estômago. O betanecol também tem sido utilizado com vantagens em certos pacientes com megacólon congênito e fleo paralítico secundário a estados tóxicos. Os agentes procinéticos com atividade associada de agonistas colinérgicos e antagonistas da dopamina (*metoclopramida*) ou atividade antagonista da serotonina (*ver* Cap. 38) substituíram o betanecol na parestia gástrica ou nos distúrbios de refluxo esofágico.

Distúrbios vesicais. O betanecol pode ser útil no combate da retenção urinária e do esvaziamento incompleto da bexiga quando não existe obstrução orgânica, como na retenção urinária pós-operatória e pós-parto e em certos casos de bexiga hipotônica, miogênica ou neurogênica crônica (Wein, 1991). Os antagonistas dos receptores α -adrenérgicos são bons medicamentos complementares para reduzir a resistência do esfíncter interno ao fluxo (*ver* Cap. 10). O betanecol pode aumentar as contrações do músculo detrusor da bexiga após lesão medular se o reflexo vesical estiver preservado, tendendo-se observado alguns benefícios com seu uso na paralisia parcial sensorial ou motora da bexiga. Desse modo, pode-se evitar o uso de cateteres. Nos casos de retenção aguda, podem estar administradas várias doses subcutâneas de 2,5 mg de betanecol. O estômago deve estar vazio no momento da aplicação desse fármaco. Nos casos crônicos, podem-se administrar 10-50 mg do fármaco VO 2-4 \times /dia com alimentos para evitar náuseas e vômitos. Quando o esvaziamento voluntário ou automático for iniciado, a administração de betanecol é então lentamente retirada.

Xerostomia. A pilocarpina é administrada por via oral em doses de 5-10 mg para o tratamento da xerostomia que se segue à radioterapia de cabeça e pescoço ou na síndrome de Sjögren (Wiseman e Faulds, 1995), distúrbio auto-imune que ocorre principalmente em mulheres, no qual há comprometimento das secreções, particularmente salivares e lacrimais (Anaya e Talal, 1999; Nusair e Rubinow, 1999). Como o parênquima salivar mantém uma função residual, obtém-se aumento da secreção salivar, facilitação da deglutição e melhora subjetiva da hidratação da cavidade oral. Os efeitos colaterais são típicos da estimulação colinérgica, entre os quais a queixa mais comum é a sudorese. O betanecol é um agente oral alternativo que alguns pensam produzir menos diaforese (Epstein *et al.*, 1994). A *cevimelina* é um novo agonista aprovado com atividade nos receptores muscarínicos M_3 , encontrados no epitélio das glândulas lacrimais e salivares. A *cevimelina* exerce uma ação sialogógica de longa duração e pode apresentar menos efeitos colaterais que a pilocarpina (Anaya e Talal, 1999). Ainda é necessário realizar estudos clínicos comparativos.

Oftalmológicos. A pilocarpina também é utilizada no tratamento do glaucoma, no qual é instilada no olho, geralmente em solução a 0,5%-4,0%. Costuma ser mais bem tolerada que os anticolinesterásicos, sendo o agente colinérgico clássico para o tratamento inicial do glaucoma de ângulo aberto. A redução da pressão intra-ocular ocorre em poucos minutos e dura 4-8 horas. O uso oftálmico da pilocarpina pura e de sua associação a outros agentes será discutido no Cap. 66. A ação miótica da pilocarpina é útil para reverter um episódio de glaucoma de ângulo fechado e a midríase provocada pela atropina; em alternância com midríaticos, a pilocarpina é utilizada para romper aderências entre a íris e o cristalino.

SNC. Os agonistas que apresentam seletividade funcional para os receptores M_1 e M_2 foram objeto de desenvolvimento pelos laboratórios farmacêuticos, e alguns foram utilizados em ensaios clínicos para sua aplicação no tratamento do comprometimento intelectual associado à doença de Alzheimer. A vantagem potencial desses agonistas ocorreria pela estimulação dos receptores M_1 pós-sinápticos no SNC sem estimulação concomitante dos receptores M_2 pré-sinápticos, que inibem a liberação endógena de ACh. No entanto, a falta de eficácia em promover melhora da função cognitiva diminuiu o entusiasmo por essa abordagem (Eglen *et al.*, 1999).

Precauções, efeitos tóxicos e contra-indicações. Os agonistas muscarínicos são administrados por via subcutânea para se obter uma resposta imediata e por via oral para tratar de distúrbios mais crônicos. Caso ocorram reações tóxicas graves a esses fármacos, deve-se administrar *sulfato de*

atropina SC ou IV (0,5 mg-1 mg em adultos). A *epinefrina* (0,3 mg-1 mg SC ou IM) também é valiosa para suprimir as respostas cardiovasculares ou broncoconstritoras graves.

Entre as principais contra-indicações ao uso de ésteres da colina encontram-se a asma, o hipertireoidismo, a insuficiência coronariana e a doença acidopéptica. Sua ação broncoconstritora pode desencadear uma crise de asma, e os pacientes com hipertireoidismo podem apresentar fibrilação atrial. A hipotensão induzida por esses agentes pode reduzir gravemente o fluxo sanguíneo coronariano, especialmente se ele já estiver comprometido. Outros possíveis efeitos indesejáveis dos agentes colinérgicos são rubor, sudorese, cólicas abdominais, eructações, sensação de constrição vesical, dificuldade de acomodação visual, cefaléia e salivação.

Toxicologia

A intoxicação por pilocarpina, muscarina ou arecolina se caracteriza principalmente pela exacerbação de seus diversos efeitos parassimpaticomiméticos e se assemelha aos produzidos pelo consumo de cogumelos do gênero *Inocybe* (*ver* adiante). O tratamento consiste na administração parenteral de atropina em doses suficientes para atravessar a barreira hematoencefálica, medidas adequadas de suporte respiratório e circulatório e evitar o edema pulmonar.

Intoxicação por cogumelos (micetismo). O envenenamento por cogumelos já é conhecido há séculos. Diz-se que o poeta grego Eurípides (século V) perdeu sua mulher e 3 filhos por causa disso. Nos últimos anos, o número de casos de envenenamento por cogumelos tem aumentado devido à popularidade atual do consumo de cogumelos silvestres. Várias espécies de cogumelos contêm muitas toxinas, e espécies do mesmo gênero podem conter toxinas diferentes.

Embora o *Amanita muscaria* seja a fonte da qual foi isolada a muscarina, seu teor desse alcalóide é tão pequeno (aproximadamente 0,003%) que a muscarina não pode ser considerada responsável por seus principais efeitos tóxicos. Existem concentrações muito mais elevadas de muscarina nas diversas espécies de *Inocybe* e *Clitocybe*. Os sintomas de intoxicação atribuíveis à muscarina aparecem rapidamente, 30-60 min após a ingestão, e incluem salivação, lacrimejamento, náuseas, vômitos, cefaléia, distúrbios visuais, cólicas abdominais, diarreia, broncospasmo, bradicardia, hipotensão e choque. O tratamento com atropina (1-2 mg IM a cada 30 min) bloqueia de forma eficaz esses efeitos (Köppel, 1993; Goldfrank, 1998).

A intoxicação produzida por *A. muscaria* e pelas espécies relacionadas de *Amanita* ocorre pelas propriedades neurológicas e alucinógenas do muscimol, do ácido ibotênico e de outros derivados isoxazólicos. Estes agentes estimulam os receptores aminoácidos excitatórios e inibitórios. Os sintomas variam de irritabilidade, agitação, ataxia, alucinações e delírio a sonolência e sedação. O tratamento é basicamente de suporte; são indicados benzodiazepínicos quando há predomínio da excitação, enquanto a atropina frequentemente exacerba o delírio.

Os cogumelos das espécies *Psilocybe* e *Panaeolus* contêm *psilocibina* e derivados relacionados da triptamina. Eles também provocam alucinações de curta duração. As espécies *Gyromitra* (falsos cogumelos comestíveis) causam distúrbios gastrintestinais e hepatotoxicidade tardia. A substância tóxica é o acetaldéido metilformilidrazona, que é convertido no corpo em hidrazinas reativas. Embora tenham sido descritos casos fatais por insuficiência hepática e renal, são muito menos frequentes que com os cogumelos contendo amatoxina discutidos adiante.

As formas mais graves de micetismo são as produzidas pela *Amanita phalloides*, outras espécies de *Amanita*, *Lepiota*, e pela espécie *Galerina* (Goldfrank, 1998). Estas espécies respondem por mais de 90% dos casos fatais. A ingestão de apenas 50 g do *A. phalloides* (capuz mortal) pode ser fatal. As principais toxinas são as amatoxinas (α e β -amanitina), um grupo de octapeptídios cíclicos que inibe a polimerase II do RNA bloqueando assim a síntese de mRNA. Isto provoca morte celular, evidenciada particularmente na mucosa gastrintestinal, fígado e rim. Os sintomas iniciais, que freqüentemente passam despercebidos ou, quando presentes, são consequência de outras toxinas, incluem diarreia e cólicas abdominais. Um período assintomático de até 24 h é seguido de disfunção hepática e renal. A morte ocorre em 4-7 dias por insuficiência renal e hepática (Goldfrank, 1998). O tratamento é basicamente de suporte; a penicilina, o ácido tiótico e a silibina podem ser antídotos eficazes, mas as evidências se baseiam principalmente em estudos informais (Köppel, 1993).

Como a gravidade dos efeitos tóxicos e as estratégias terapêuticas para o envenenamento por cogumelos dependem das espécies ingeridas, deve-se

tentar identificá-las. Frequentemente os sintomas são tardios, fazendo com que a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado tenham pouca utilidade. Nos EUA, os centros regionais de controle das intoxicações mantêm informações atualizadas sobre a incidência de envenenamentos na região e as condutas terapêuticas preconizadas.

II. ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

A classe de fármacos aqui referida como antagonistas dos receptores muscarínicos compreende (1) os alcalóides naturais *atropina* e *escopolamina*; (2) os derivados semi-sintéticos desses alcalóides, que diferem basicamente das substâncias originais na sua eliminação do corpo e na duração da sua ação; e (3) os congêneres sintéticos, alguns dos quais apresentam seletividade para determinados subtipos de receptores muscarínicos. Os agentes dignos de nota entre os derivados sintéticos são a *homatropina* e a *tropicamida*, cuja ação é mais curta que a da *atropina*, e a *metilatropina*, o *ipatrópio* e o *tiotrópio*, que são quaternarizados e não atravessam a barreira hematoencefálica. Os 2 últimos agentes são administrados por inalação no tratamento da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica. Os derivados sintéticos com seletividade parcial para os receptores são a *pirenzepina*, utilizada em alguns países no tratamento da doença acidopéptica, e a *tolterodina*, utilizada no tratamento da incontinência urinária.

Os antagonistas dos receptores muscarínicos impedem o efeito da ACh pelo bloqueio de sua ligação aos receptores colinérgicos muscarínicos nos locais neuroefetores no músculo liso, no músculo cardíaco e nas células glandulares; dos gânglios periféricos; e do sistema nervoso central. Em geral, os antagonistas dos receptores muscarínicos provocam pouco bloqueio dos efeitos da ACh nos receptores nicotínicos. No entanto, os análogos de amônio quaternário da *atropina* e os fármacos relacionados apresentam um grau maior de bloqueio da atividade nicotínica e, conseqüentemente, têm mais probabilidade de interferir na transmissão ganglionar ou neuromuscular.

No sistema nervoso central, a transmissão colinérgica parece ser tanto muscarínica como nicotínica em nível medular, subcortical e cortical do cérebro (ver Cap. 12). Em doses elevadas ou tóxicas, os efeitos centrais da *atropina* e de fármacos relacionados geralmente consistem na estimulação do SNC seguida de depressão. Como os compostos quaternários têm pouca penetração na barreira hematoencefálica, os antagonistas desse tipo exercem pouco ou nenhum efeito no SNC.

As junções efetoras parassimpáticas em diferentes órgãos não têm sensibilidade igual para os antagonistas não-seletivos dos receptores muscarínicos (ver Quadro 7.2). Pequenas doses de *atropina* deprimem a secreção salivar e brônquica e a transpiração. Com doses maiores a pupila dilata, a acomodação do cristalino para a visão de perto é inibida e os efeitos vagais no coração são bloqueados, de modo que a frequência cardíaca aumenta. Doses ainda maiores inibem o controle parassimpático da bexiga e do trato gastrointestinal, inibindo assim a micção e reduzindo o tônus e a motilidade intestinais. São necessárias doses ainda maiores para inibir a secreção e a motilidade gástrica. Portanto, as doses de *atropina* e dos antagonistas relacionados dos receptores muscarínicos que reduzem o tônus gastrointestinal e deprimem a secreção gástrica também alteram quase invariavelmente a secreção de saliva, a acomodação visual e a micção. Essa hierarquia de sensibilidade provavelmente não é conseqüência de diferenças da afinidade da *atropina* pelos receptores muscarínicos nesses locais, porque a *atropina* não tem seletividade para os diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Os determinantes mais prováveis incluem o grau em que as funções de vários órgãos-alvo são reguladas pelo tônus parassimpático e a participação dos neurônios e reflexos intramurais.

As ações de muitos antagonistas dos receptores muscarínicos disponíveis para o uso clínico diferem apenas em termos quantitativos

Quadro 7.2 Efeitos da atropina relacionados com a dose

DOSE	EFEITOS
0,5 mg	Redução discreta da frequência cardíaca; leve xerostomia; inibição da transpiração
1 mg	Xerostomia inequívoca; sede; aceleração dos batimentos cardíacos, às vezes precedida por redução da frequência cardíaca; midríase discreta
2 mg	Aceleração dos batimentos cardíacos; palpitação; xerostomia acentuada; midríase; leve turvamento da visão para perto
5 mg	Todos os sintomas anteriores acentuados; dificuldade de fala e deglutição; agitação e fadiga; cefaléia; pele seca e quente; dificuldade de micção; diminuição do peristaltismo intestinal
10 mg e mais	Todos os sintomas anteriores mais acentuados; pulso rápido e fraco; íris praticamente obliterada; turvamento visual importante; pele ruborizada, quente, seca e eritematosa; ataxia, agitação e excitação; alucinações e delírio; coma

dos das ações da *atropina*, considerada adiante como o protótipo do grupo. Nenhum antagonista na categoria de seletividade ao receptor, inclusive a *pirenzepina*, é totalmente seletivo (i. e., possui afinidade diferenciada por apenas um subtipo de receptor em detrimento dos outros). Na verdade, a eficácia clínica de alguns agentes pode surgir de um equilíbrio entre as ações antagonistas em 2 ou mais subtipos de receptores.

História. Os antagonistas naturais dos receptores muscarínicos *atropina* e *escopolamina* são alcalóides das plantas conhecidas como beladona (*solanáceas*). As preparações de beladona já eram conhecidas dos antigos hindus, tendo sido utilizadas pelos médicos durante séculos. No Império Romano e na Idade Média, uma espécie de licor da planta mortal conhecida como erva-moura era frequentemente utilizada para envenenamentos, insidiosos e em geral crônicos, o que inspirou Linnaeus a denominar o arbusto de *Atropa belladonna*, por causa de Atropos, a mais velha das três Moiras, que corta o fio da vida. O termo *belladonna* se origina do suposto uso dessa preparação pelas mulheres italianas para dilatar suas pupilas; sabe-se que os fotógrafos de moda modernos utilizam esse mesmo artifício para promover atração visual. A *atropina* (*d,l-hiosciamina*) também é encontrada na *Datura stramonium*, também conhecida como estramônio ou zabumba. A *escopolamina* (*l-hioscina*) é encontrada principalmente no *Hyoscyamus niger* (meimendo negro). Na Índia, as raízes e as folhas da planta estramônio eram queimadas e a fumaça inalada para tratar a asma. Os colonizadores ingleses observaram esse ritual e introduziram os alcalóides da beladona na medicina ocidental no início do século XIX.

Os estudos detalhados das ações da beladona datam do isolamento da *atropina* em forma pura por Mein em 1831. Em 1867, Bezold e Bloebaum demonstraram que a *atropina* bloqueava os efeitos cardíacos da estimulação vagal e 5 anos mais tarde Heidenhain descobriu que ela evitava a secreção salivar produzida pela estimulação do nervo corda do tímpano. Foram produzidos muitos congêneres semi-sintéticos dos alcalóides da beladona e um grande número de antagonistas sintéticos dos receptores muscarínicos, primariamente com o objetivo de alterar a atividade gastrointestinal ou vesical sem provocar xerostomia ou midríase.

Química. A *atropina* e a *escopolamina* são ésteres formados pela associação de um ácido aromático, o ácido trópico, e bases orgânicas complexas, tropina (tropanol) ou escopina. A escopina difere da tropina apenas por ter uma ponte de oxigênio entre os átomos de carbono numerados como 6 e 7 (Fig. 7.2). A homatropina é um composto semi-sintético produzido pela associação da base tropina com o ácido mandélico. Os derivados do amônio quaternário correspondente, modificados pelo acréscimo de um segundo grupo metílico ao nitrogênio, são o nitrato de metilatropina, o brometo de metescopolamina e o metilbrometo de homatropina. O ipatrópio e o tiotrópio também são análogos quaternários da tropina esterificados com ácidos aromáticos sintéticos.

Relações entre a estrutura e a atividade. Um éster íntegro da tropina e o ácido trópico são fundamentais para a ação antimuscarínica, já que nem

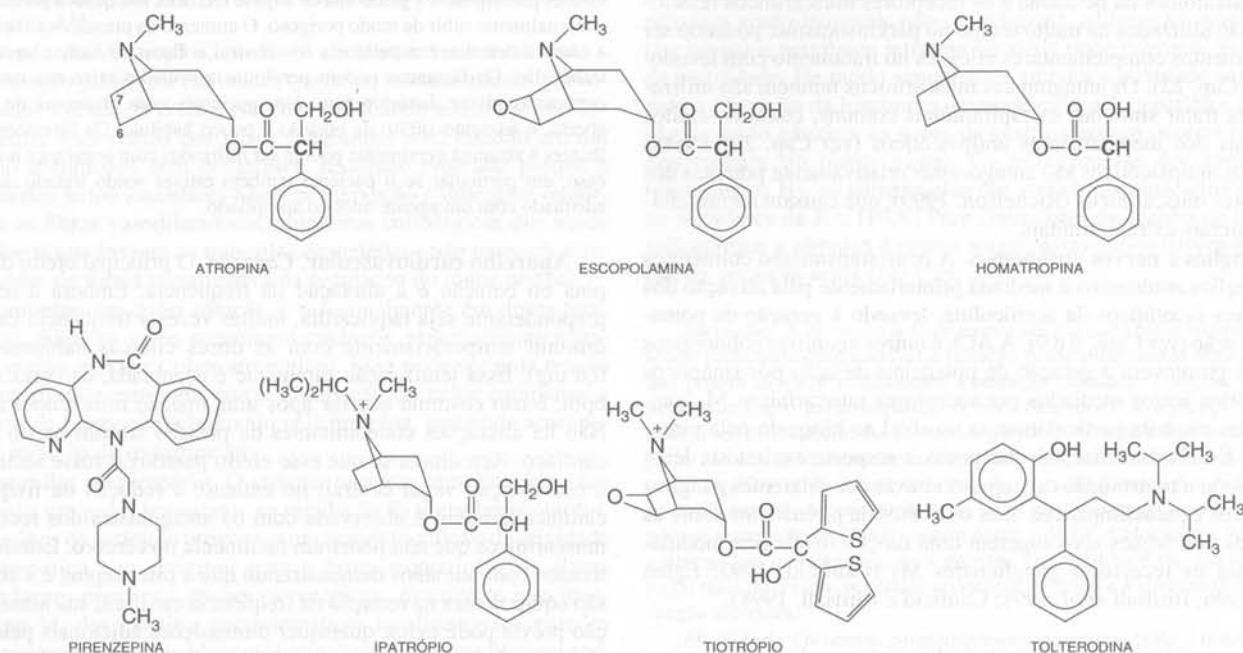


Fig. 7.2 Fórmulas estruturais dos alcalóides de beladona e análogos semi-sintéticos e sintéticos.

• O C em negrito identifica o átomo de carbono assimétrico.

o ácido nem a base livre apresentam uma atividade antimuscarínica significativa. A presença de um grupo OH livre na parte acil do éster também é importante para sua atividade. Quando administrados por via parenteral, os derivados de amônio quaternário da atropina e da escopolamina em geral são mais potentes que as substâncias originais no bloqueio da atividade tanto dos receptores muscarínicos como dos gânglios; a conversão do nitrogênio de um grupo terciário para um grupo quaternário aumenta o bloqueio nos receptores nicotínicos. Os derivados quaternários não exercem atividade no SNC devido à pequena penetração no cérebro. Administrados por via oral, sua absorção não é boa nem confiável.

Os ácidos trópico e mandélico têm um átomo de carbono assimétrico (C em negrito nas fórmulas na Fig. 7.2). A escopolamina é *l*-hioscina e é muito mais ativa que a *d*-hioscina. A atropina é racemizada durante a extração e consiste em *d*, *l*-hiosciamina, mas a atividade antimuscarínica é devida quase inteiramente à forma natural *l*. Os derivados sintéticos demonstram uma ampla extensão de estruturas que replicam espacialmente o ácido aromático e a ponte de nitrogênio da tropina.

Mecanismo de ação. A atropina e os compostos relacionados competem com a ACh e outros agonistas muscarínicos por um local comum de ligação no receptor muscarínico. O local de ligação dos antagonistas competitivos e da acetilcolina está em uma reentrância provavelmente formada por várias das sete hélices transmembrana, como demonstrado recentemente sobre a posição do retinol na estrutura da rodopsina dos mamíferos (Palczewski *et al.*, 2000). Acredita-se que o ácido aspártico presente na parte terminal N da terceira hélice transmembrana de todos os 5 subtipos de receptor muscarínico forme uma ligação iônica com o nitrogênio quaternário catiônico na acetilcolina e o nitrogênio terciário e quaternário dos antagonistas (ver Wess, 1996; Caufield e Birdsall, 1998).

Como o antagonismo da atropina é competitivo, pode ser anulada se a concentração de ACh nos receptores do órgão efector aumentarem suficientemente. Os antagonistas dos receptores muscarínicos inibem as respostas à estimulação nervosa colinérgica pós-gangliar com menos facilidade que as respostas aos ésteres injetados de colina. Tal diferença pode ser devida à liberação de ACh pelas terminações nervosas colinérgicas tão próximas dos receptores que

concentrações muito altas do transmissor têm acesso aos receptores na junção neuroefetora.

Propriedades farmacológicas

A atropina e a escopolamina diferem quantitativamente em suas ações muscarínicas, particularmente quanto à sua capacidade de afetar o SNC. A atropina praticamente não exerce efeitos detectáveis no SNC nas doses utilizadas na prática clínica. Já a escopolamina exerce efeitos predominantemente centrais em baixas doses terapêuticas. A base dessa diferença provavelmente é a maior penetração da escopolamina na barreira hematoencefálica. Como a atropina exerce poucos efeitos no SNC, na maioria das situações ela é preferível à escopolamina.

Sistema nervoso central. A atropina em doses terapêuticas (0,5-1 mg) provoca apenas leve excitação vagal em consequência da estimulação da medula e dos centros cerebrais superiores. Com doses tóxicas de atropina, a excitação central se torna mais evidente, levando a agitação, irritabilidade, desorientação, alucinações ou delírio (ver discussão sobre intoxicação atropínica, adiante). Com doses ainda maiores, a estimulação é seguida de depressão, levando a colapso circulatório e insuficiência respiratória após um período de paralisia e coma.

A escopolamina em doses terapêuticas normalmente provoca depressão do SNC manifestada por sonolência, amnésia, fadiga e sono sem sonhos, com redução da fase de movimentos oculares rápidos (REM). Ela também provoca euforia, sendo portanto passível de uso abusivo. Os efeitos depressores e amnésicos eram buscados antigamente quando a escopolamina era utilizada como medicamento complementar aos anestésicos ou como medicação pré-anestésica. No entanto, nos casos de dor intensa, as mesmas doses de escopolamina podem ocasionalmente provocar excitação, agitação, alucinação ou delírio, efeitos excitatórios que se assemelham aos das doses tóxicas de atropina. A escopolamina também é eficaz na prevenção da cinetose, ação que ocorre provavelmente no córtex, ou de modo mais periférico no aparelho vestibular.

Os alcalóides da beladona e os receptores muscarínicos relacionados são utilizados há muito tempo no parkinsonismo, podendo ser medicamentos complementares eficazes no tratamento com levodopa (ver Cap. 22). Os antagonistas muscarínicos também são utilizados para tratar sintomas extrapiramidais comuns, como os efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos (ver Cap. 20). Certos fármacos antipsicóticos são antagonistas relativamente potentes dos receptores muscarínicos (Richelson, 1999), que causam menos efeitos colaterais extrapiramidais.

Gânglios e nervos autônomos. A neurotransmissão colinérgica nos gânglios autônomos é mediada primariamente pela ativação dos receptores nicotínicos da acetilcolina, levando à geração de potenciais de ação (ver Caps. 6 e 9). A ACh e outros agonistas colinérgicos também promovem a geração de potenciais de ação pós-sinápticos excitatórios lentos mediados por receptores muscarínicos M_1 ganglionares, resposta particularmente sensível ao bloqueio pela pirenzepina. É difícil avaliar até que ponto a resposta excitatória lenta pode alterar a transmissão do impulso através dos diferentes gânglios simpáticos e parassimpáticos, mas os efeitos da pirenzepina sobre as respostas dos órgãos-alvo sugerem uma função fisiológica moduladora para os receptores ganglionares M_1 (Caufield, 1993; Eglén *et al.*, 1996; Birdsall *et al.*, 1998; Caufield e Birdsall, 1998).

A pirenzepina inibe a secreção de ácido gástrico em doses que exercem pouco efeito sobre a salivação ou a frequência cardíaca. Como os receptores muscarínicos nas células parietais não parecem ter grande afinidade pela pirenzepina, o receptor M_1 responsável pelas alterações da secreção de ácido gástrico está provavelmente localizado nos gânglios intramurais (ver Eglén *et al.*, 1996). O bloqueio dos receptores ganglionares (em vez dos receptores da junção neuroefetora) também parece explicar a capacidade da pirenzepina de inibir o relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Do mesmo modo, o bloqueio dos gânglios parassimpáticos pode contribuir para a resposta aos antagonistas muscarínicos no coração e nos pulmões (Barnes, 1993; Wellstein e Pitschner, 1998).

Os receptores muscarínicos pré-sinápticos também estão presentes nos terminais dos neurônios simpáticos e parassimpáticos. O bloqueio desses receptores pré-sinápticos, que são de vários subtipos, geralmente aumenta a liberação do transmissor. Os agentes bloqueadores muscarínicos não-seletivos podem assim aumentar a liberação da ACh e contrabalançar em parte os efeitos do bloqueio efetivo dos receptores pós-sinápticos.

Como os antagonistas muscarínicos podem alterar a atividade autônoma nos gânglios e nos neurônios pós-ganglionares, é difícil prever a resposta final dos órgãos-alvo ao bloqueio dos receptores muscarínicos. Portanto, embora o bloqueio direto nos locais neuroefetores reverta de modo previsível os efeitos habituais do sistema nervoso parassimpático, a inibição simultânea dos receptores ganglionares ou pré-sinápticos pode produzir respostas paradoxais.

Olho. Os antagonistas dos receptores muscarínicos bloqueiam as respostas do músculo esfíncter da pupila da íris e do músculo ciliar do cristalino ao estímulo colinérgico (ver Cap. 66). Desse modo, eles dilatam a pupila (midríase) e paralisam a acomodação (cicloplegia). A grande dilatação pupilar provoca fotofobia; o cristalino fica fixado para a visão à distância, os objetos próximos ficam embaçados e podem parecer menores do que realmente são. O reflexo de constrição pupilar normal à luz ou à convergência dos olhos é suprimido. Tais efeitos podem ocorrer após a administração tópica ou sistêmica dos alcalóides. No entanto, as doses sistêmicas convencionais de atropina (0,6 mg) produzem poucos efeitos oculares, ao contrário das doses iguais de escopolamina, que causam midríase acentuada e perda da acomodação visual. A aplicação tópica de atropina ou escopolamina produz efeitos oculares de duração considerável; a acomodação e os reflexos pupilares podem não se recuperar totalmente por 7-12 dias. Os antagonistas muscarínicos utilizados como midríáticos diferem dos agentes simpaticomiméticos pelo fato de os últimos provocarem dilatação da pupila sem perda da acomodação visual. Concentrações suficientes de pilocarpina, ésteres da colina, fisostigmina e isofluorato (DFP) podem reverter parcial ou totalmente os efeitos oculares da atropina.

Os antagonistas dos receptores muscarínicos administrados por via sistêmica exercem poucos efeitos sobre a pressão intra-ocular, exceto em pa-

cientes predispostos a glaucoma de ângulo fechado, nos quais a pressão pode eventualmente subir de modo perigoso. O aumento da pressão ocorre quando a câmara anterior é estreita e a íris obstrui o fluxo de humor aquoso nas trabéculas. Os fármacos podem precipitar a primeira crise nos casos não conhecidos desse distúrbio raro. Nos pacientes com glaucoma de ângulo aberto, o aumento súbito da pressão é pouco habitual. Os fármacos semelhantes à atropina geralmente podem ser utilizados com segurança no último caso, em particular se o paciente também estiver sendo tratado de modo adequado com um agente miótico apropriado.

Aparelho cardiovascular. Coração. O principal efeito da atropina no coração é a alteração da frequência. Embora a resposta preponderante seja taquicardia, muitas vezes a frequência cardíaca diminui temporariamente com as doses clínicas habituais (0,4-0,6 mg). Essa lentificação raramente é acentuada, de cerca de 4-8 bpm, e não costuma ocorrer após uma injeção intravenosa rápida. Não há alterações concomitantes da pressão arterial ou do débito cardíaco. Acreditava-se que esse efeito paradoxal fosse secundário à estimulação vagal central; no entanto, a redução da frequência cardíaca também é observada com os antagonistas dos receptores muscarínicos que não penetram facilmente no cérebro. Estudos realizados com humanos demonstraram que a pirenzepina e a atropina são equipotentes na redução da frequência cardíaca; sua administração prévia pode evitar quaisquer diminuições adicionais pela atropina. Os dados sugerem que a diminuição da frequência cardíaca pode ocorrer pelo bloqueio dos receptores M_1 nos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, o que atenua os efeitos inibitórios da ACh sináptica e aumenta a liberação do transmissor (Wellstein e Pitschner, 1988).

Doses maiores de atropina provocam taquicardia progressivamente mais acentuada pelo bloqueio dos efeitos vagais nos receptores M_2 do marca-passo do nodo SA. A frequência cardíaca em repouso aumenta cerca de 35-40 bpm em homens jovens recebendo 2 mg de atropina IM. A frequência cardíaca máxima (p. ex., na resposta ao exercício) não é alterada pela atropina. A influência da atropina é mais acentuada em adultos jovens hígidos, nos quais o tônus vagal é considerável. Em lactentes e idosos, doses ainda maiores de atropina podem não acelerar o coração. A atropina frequentemente provoca arritmias cardíacas, mas sem sintomas cardiovasculares importantes.

Com baixas doses de escopolamina (0,1 ou 0,2 mg), a redução da frequência cardíaca é maior do que com a atropina. Com doses maiores, inicialmente ocorre aceleração cardíaca, mas é de curta duração, sendo seguida em 30 min do retorno à frequência normal ou de bradicardia.

Doses adequadas de atropina podem suprimir muitos tipos de reflexos vagais de lentificação cardíaca ou assistolia — por exemplo, no caso de inalação de vapores irritantes, estimulação do seio carotídeo, compressão dos globos oculares, estimulação peritoneal ou injeção de contraste durante cateterismo cardíaco. Também evita ou suprime subitamente a bradicardia ou assistolia provocada por ésteres da colina, inibidores da acetilcolinesterase ou outros fármacos parassimpaticomiméticos, assim como a parada cardíaca por estimulação elétrica do vago.

A supressão da influência vagal no coração pela atropina também pode facilitar a condução AV. A atropina também encurta o período refratário funcional do nodo AV e pode aumentar a frequência ventricular nos pacientes com fibrilação ou flutter atrial. Em certos casos de bloqueio cardíaco de segundo grau (p. ex., bloqueio AV de Wenckebach), nos quais a atividade vagal é um fator etiológico (como no caso da intoxicação por digitalico), a atropina pode diminuir o grau de bloqueio. Em alguns pacientes com bloqueio cardíaco total, a frequência idioventricular pode ser acelerada pela atropina; em outros, ela é estabilizada. A atropina e a escopolamina podem melhorar o estado clínico dos pacientes no início de um

infarto do miocárdio, controlando a bradicardia sinusal ou nodal ou o bloqueio AV.

Circulação. A atropina, em doses clínicas, reverte totalmente a vasodilatação periférica e a brusca queda da pressão arterial provocada pelos ésteres da colina. No entanto, quando administrada isoladamente, seus efeitos nos vasos sanguíneos e na pressão arterial não são acentuados nem constantes, resultado esperado porque a maioria dos leitos vasculares não tem inervação colinérgica importante e as fibras vasodilatadoras simpáticas colinérgicas dos vasos sanguíneos que irrigam os músculos esqueléticos não parecem estar envolvidas de forma significativa na regulação do tônus normal.

A atropina em doses tóxicas, e ocasionalmente em doses terapêuticas, dilata os vasos sanguíneos cutâneos, especialmente aqueles na região maxilar (rubor atropínico). Essa pode ser uma reação compensatória permitindo que a dissipação do calor compense o aumento de temperatura induzido pela atropina, que pode acompanhar a inibição da transpiração.

Aparelho respiratório. O sistema nervoso parassimpático desempenha um papel importante na regulação do tônus broncomotor. Vários tipos de estímulo provocam um aumento reflexo da atividade parassimpática que contribui para a broncoconstrição. As fibras vagais fazem sinapses e ativam os receptores nicotínicos e os muscarínicos M_1 dos gânglios parassimpáticos localizados nas paredes das vias respiratórias; as fibras pós-ganglionares curtas liberam acetilcolina, que age nos receptores muscarínicos M_3 dos músculos lisos das vias respiratórias. As glândulas submucosas também são innervadas pelos neurônios parassimpáticos e apresentam predominantemente receptores M_3 (ver Barnes, 2000). Em grande parte devido à introdução de ipatrópio e tiotrópio por inalação, a terapia anticolinérgica da doença pulmonar obstrutiva crônica e da asma foi renovada (Barnes, 2000; Littner *et al.*, 2000).

Os alcalóides da beladona inibem as secreções do nariz, da boca, da faringe e dos brônquios, ressecando assim a mucosa do trato respiratório. Tal ação é especialmente acentuada se houver secreção excessiva, constituindo a base do uso de atropina e escopolamina como medicamentos pré-anestésicos. A capacidade desses agentes de reduzir a ocorrência de laringospasmo durante a anestesia geral parece ser causada pela inibição das secreções do trato respiratório, que podem precipitar o laringospasmo reflexo. No entanto, a redução da secreção mucosa e da limpeza mucociliar são efeitos colaterais indesejáveis da atropina nos pacientes com doenças das vias respiratórias.

A inibição pela atropina da broncoconstrição provocada por histamina, bradicinina e eicosanóides reflete presumivelmente a participação de eferentes parassimpáticos nos reflexos brônquicos produzidos por esses agentes. A capacidade de bloquear os efeitos broncoconstritores indiretos dos mediadores inflamatórios liberados durante as crises de asma forma a base do uso de agentes anticolinérgicos, junto com agonistas β -adrenérgicos, no tratamento dessa doença (ver Cap. 28).

Trato gastrointestinal. O interesse nas ações dos antagonistas dos receptores muscarínicos no estômago e nos intestinos levou à sua utilização como agentes antiespasmódicos para os distúrbios gastrointestinais e no tratamento da úlcera péptica. Embora a atropina possa suprimir totalmente os efeitos da ACh (e outros fármacos parassimpaticomiméticos) na motilidade e na secreção do trato gastrointestinal, ela inibe de modo apenas parcial os efeitos dos impulsos vagais, diferença particularmente acentuada nos efeitos da atropina sobre a motilidade intestinal. As fibras vagais pré-ganglionares que innervam o intestino fazem sinapse não apenas com as fibras colinérgicas pós-ganglionares, como também com uma rede de neurônios intramurais não-colinérgicos que formam o plexo entérico e utilizam vários neurotransmissores, inclusive a 5-hidroxitriptamina (5-HT) e a dopamina. Como as doses terapêuticas da atropina não

bloqueiam as respostas aos hormônios gastrointestinais ou aos transmissores neuro-humorais não-colinérgicos, a liberação dessas substâncias pelos neurônios intramurais ainda pode provocar alterações da motilidade. De modo semelhante, embora a atividade vagal module a liberação da histamina desencadeada pela gastrina e a secreção de ácido gástrico, as ações da gastrina podem ocorrer independentemente do tônus vagal. Os antagonistas dos receptores histamínicos H_2 , os antagonistas dos receptores muscarínicos M_1 e os inibidores da K^+ , H^+ -ATPase (inibidores da bomba de prótons) substituíram a atropina e outros antagonistas não-seletivos na inibição da secreção ácida (ver Cap. 37).

Secreções. A secreção salivar parece ser mediada pelos receptores M_3 , sendo particularmente sensível à inibição pelos antagonistas muscarínicos, que podem suprimir inteiramente a secreção abundante e aquosa induzida pela estimulação parassimpática. A boca fica seca e a deglutição e a fala podem ser dificultadas. As secreções gástricas durante a fase cefálica e de jejum são acentuadamente reduzidas pelos antagonistas dos receptores muscarínicos. Entretanto, a fase intestinal da secreção gástrica é inibida apenas de modo parcial. A concentração de ácido não é necessariamente reduzida, porque a secreção de HCO_3^- , assim como a de H^+ , é bloqueada. As células gástricas que secretam mucina e enzimas proteolíticas estão sob influência vagal mais direta que as células secretoras de ácido e a atropina diminui sua função secretora.

Motilidade. Os nervos parassimpáticos aumentam tanto o tônus como a motilidade e relaxam os esfíncteres, favorecendo assim a passagem do quimo pelos intestinos. No entanto, o intestino possui um sistema complexo de plexos nervosos intramurais que regulam a motilidade independentemente do controle parassimpático; os impulsos provenientes do SNC modulam apenas os efeitos dos reflexos intrínsecos (ver Cap. 6). Tanto em indivíduos normais como nos pacientes com doença gastrointestinal, os antagonistas muscarínicos exercem efeitos inibitórios prolongados na atividade motora do estômago, do duodeno, do jejuno, do íleo e do colo intestinal, caracterizados pela redução do tônus e na amplitude e na frequência das contrações peristálticas, sendo necessárias doses relativamente grandes para causar essa inibição.

Outros músculos lisos. Trato urinário. A atropina diminui o tônus normal e a amplitude das contrações do ureter e da bexiga, e frequentemente elimina a hipertonía ureteral induzida por fármacos. No entanto, essa inibição não é obtida na ausência da inibição da salivação, do lacrimejamento e do turvamento visual. O controle da contração vesical parece ser mediado por diversos subtipos de receptores muscarínicos. Os receptores do subtipo M_2 parecem ser mais prevalentes na bexiga, mas estudos com antagonistas seletivos sugerem que o receptor M_3 faça a mediação da contração do músculo detrusor da bexiga. O receptor M_2 pode atuar inibindo o relaxamento da bexiga mediado por receptores β -adrenérgicos e estar envolvido primariamente nos estágios de enchimento para diminuir a incontinência de urgência (Hegde e Eglén, 1999; Chappel, 2000). Além disso, os receptores pré-sinápticos M_1 parecem facilitar a liberação de ACh pelas terminações nervosas parassimpáticas (Somogyi e de Groat, 1999).

Trato biliar. A atropina exerce uma ação levemente antiespasmódica na vesícula biliar e nos ductos biliares em humanos. No entanto, em geral esse efeito não é suficiente para anular ou evitar o acentuado espasmo e o aumento da pressão nos ductos biliares induzidos pelos opiáceos. Nesse aspecto, os nitratos (ver Cap. 32) são mais eficazes que a atropina.

Glândulas sudoríparas e temperatura. Pequenas doses de atropina ou escopolamina inibem a atividade das glândulas sudoríparas innervadas pelas fibras simpáticas colinérgicas e a pele se torna quente e seca. A transpiração pode ser inibida a ponto de aumentar a temperatura corporal, mas de modo tão acentuado apenas após grandes doses ou em caso de temperaturas ambientais elevadas.

Absorção, destino e excreção. Os alcalóides da beladona e seus derivados terciários sintéticos e semi-sintéticos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. Eles também penetram na circulação quando aplicados topicamente em superfícies mucosas. A absorção pela pele é limitada, embora ocorra absorção eficaz na região retroauricular. A absorção sistêmica de antagonistas quaternários dos receptores muscarínicos administrados por inalação é

mínima. Os derivados de amônio quaternário dos alcalóides de beladona são pouco absorvidos após uma dose oral (Ali-Melkkila *et al.*, 1993) e penetram imediatamente na conjuntiva ocular. Não há efeitos centrais porque esses agentes não atravessam a barreira hematoencefálica. A meia-vida aproximada da atropina é de 4 horas; o metabolismo hepático é responsável pela eliminação de cerca de metade da dose, e o restante é excretado inalterado na urina. A ação dos agentes quaternários dura um pouco mais.

Intoxicação por antagonistas do receptor muscarínico e outros fármacos anticolinérgicos. A ingestão deliberada ou acidental de alcalóides da beladona ou outras classes de fármacos com propriedades atropínicas é uma causa importante de envenenamento. Muitos antagonistas de receptores histamínicos H_1 , as fenotiazinas e os antidepressivos tricíclicos bloqueiam os receptores muscarínicos e, em doses suficientes, produzem sintomas que simulam a intoxicação por atropina.

Entre os antidepressivos tricíclicos, a *protriptilina* e a *amitriptilina* são os mais potentes antagonistas dos receptores muscarínicos, com afinidade pelo receptor de aproximadamente um décimo da descrita para a atropina. Como esses fármacos são administrados em doses terapêuticas consideravelmente mais elevadas que as doses eficazes da atropina, é comum observarem-se efeitos antimuscarínicos clínicos (*ver Cap. 19*). Além disso, a dosagem excessiva com intenção suicida é perigosa na população em uso de antidepressivos. Felizmente, a maioria dos novos antidepressivos e dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina é muito menos anticolinérgica (Cusack *et al.*, 1994). Já os novos fármacos antipsicóticos, classificados de "atípicos" e caracterizados por sua baixa propensão a induzir efeitos colaterais extrapiramidais, incluem agentes que são poderosos antagonistas dos receptores muscarínicos. Em particular, a *clozapina* se liga aos receptores muscarínicos cerebrais no homem com afinidade apenas 5 vezes menor do que a da atropina; a *olanzapina* também é um potente antagonista dos receptores muscarínicos (Richelson, 1999). Consequentemente, a xerostomia é um efeito colateral importante desses fármacos. Um efeito colateral paradoxal da *clozapina* é o aumento da salivagem e sialorréia, possivelmente devido às propriedades agonistas seletivas desse fármaco (Richelson, 1999).

Bebês e crianças pequenas são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos dos fármacos atropínicos. Na verdade, ocorreram casos de intoxicação de crianças pela instilação na conjuntiva de fármacos atropínicos para refração e outros efeitos oculares. A absorção sistêmica ocorre pela mucosa nasal após o medicamento ter atravessado o ducto nasolacrimal, ou pelo trato gastrointestinal caso seja deglutido. A intoxicação por difenoxilato-atropina, utilizado para o tratamento de diarreia, foi amplamente descrita na literatura pediátrica. Observou-se que as apresentações transdérmicas de escopolamina utilizadas para cinetose provocaram psicose, especialmente em crianças e idosos (Wilkinson, 1987; Ziskind, 1988). Pode ocorrer intoxicação grave em crianças que ingerem bagos ou sementes contendo alcalóides da beladona. Hoje, a intoxicação pela ingestão ou pelo fumo de estramônio, ou erva-moura, não é rara.

No Quadro 7.2 apresentamos as doses orais de atropina que causam respostas indesejadas ou sintomas de dosagem excessiva, previsíveis nos órgãos com inervação parassimpática. Nos casos de envenenamento pleno pela atropina, a síndrome pode durar 48 h ou mais. A injeção intravenosa do agente anticolinérgico *fisostigmina* pode ser utilizada para confirmação do diagnóstico. Se não houver salivagem típica, sudorese, diminuição da frequência cardíaca e hiperatividade intestinal, a intoxicação por atropina ou um agente relacionado é quase certa. A depressão e o colapso circulatórios só são evidentes nos casos de intoxicação grave; a pressão arterial cai, podendo haver convulsões, e a respiração se torna inadequada, podendo evoluir para o óbito por insuficiência respiratória após um período de paralisia e coma.

As medidas para restringir a absorção intestinal devem ser iniciadas sem demora se o veneno tiver sido ingerido. Para o tratamento sintomático, a injeção lenta de *fisostigmina* suprime rapidamente o delírio e o coma causados por grandes doses de atropina, mas comporta certo risco de dosagem excessiva na intoxicação atropínica leve. Como a *fisostigmina* é rapidamente metabolizada, o paciente pode ainda voltar para o coma em 1 ou 2 h, podendo ser necessário repetir as doses (*ver Cap. 8*). Nos casos de excitação acentuada sem tratamento mais específico disponível, os benzodiazepínicos são os agentes mais adequados para a sedação e o controle das convulsões. As fenotiazinas ou os agentes com atividade antimuscarínica não devem ser utilizados, porque sua ação antimuscarínica provavelmente intensifica os efeitos tóxicos. O suporte ventilatório e o controle da hipertensão podem ser necessários. Compressas geladas e com álcool ajudam a reduzir a febre, especialmente em crianças.

SUBSTITUTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS DOS ALCALÓIDES DA BELADONA

Antagonistas dos receptores muscarínicos de amônio quaternário

Ipatrópio e tiotrópio. O *brometo de ipatrópio* é um composto de amônio quaternário formado pela introdução de um grupo isopropil no átomo N da atropina. Um agente semelhante, o *brometo de oxitrópio*, também existe na Europa; sendo um derivado quaternário da escopolamina com substituição N-etil. O membro dessa família desenvolvido mais recentemente e com broncosseletividade é o *brometo de tiotrópio*, cuja ação é mais duradoura, mas não está disponível nos EUA. O ipatrópio parece bloquear todos os subtipos de receptores muscarínicos, enquanto o tiotrópio apresenta seletividade para os receptores M_1 e M_3 em função de sua baixa taxa de dissociação. Em contrapartida, ele se dissocia rapidamente dos receptores M_2 .

Propriedades farmacológicas. O ipatrópio causa broncodilatação, taquicardia e inibição da secreção semelhantes às da atropina quando administrada por via parenteral (Gross, 1988). Embora um pouco mais potentes que a atropina, o ipatrópio e o tiotrópio não apresentam ação importante no SNC, mas exercem maiores efeitos inibitórios na transmissão ganglionar. Uma propriedade terapêutica inesperada e importante do ipatrópio e do tiotrópio, evidente tanto à administração local como parenteral, é seu efeito inibitório mínimo na limpeza mucociliar, em comparação com a atropina (*ver Gross, 1988*). Por conseguinte, o uso desses agentes em pacientes com doenças respiratórias evita o maior acúmulo de secreções nas vias respiratórias baixas, encontrado com o uso de atropina.

Quando o ipatrópio ou o tiotrópio são inalados, suas ações se restringem quase exclusivamente à cavidade oral e às vias respiratórias. A xerostomia é o único efeito colateral descrito com frequência. A seletividade é consequência da absorção muito ineficiente do fármaco pelos pulmões ou pelo trato gastrointestinal. Acredita-se que a broncodilatação alcançada por esses agentes reflete o nível do tônus parassimpático basal, complementado pela ativação reflexa das vias colinérgicas originadas por vários estímulos. Em indivíduos normais, a inalação dos fármacos pode oferecer uma proteção virtualmente total contra a broncoconstrição provocada pela inalação subsequente de substâncias como dióxido de enxofre, ozônio ou fumaça de cigarro. No entanto, os pacientes com asma ou hiperresponsividade brônquica comprovada estão menos bem protegidos. Embora esses fármacos provoquem uma redução acentuada da sensibilidade à metacolina nas pessoas com asma, é obtida uma inibição mais modesta das respostas à provocação com histamina, bradicinina ou prostaglandina $F_{2\alpha}$, sendo fornecida pouca proteção contra a broncoconstrição induzida pela serotonina ou pelos leucotrienos. O principal uso clínico do ipatrópio e do tiotrópio é no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica; eles são menos eficazes para a maioria dos pacientes com asma (*ver Gross, 1988; Barnes, 2000; van Noord et al., 2000; Littner et al., 2000*). O uso

terapêutico de ipatrópio e tiotrópio será discutido em maiores detalhes no Cap. 28.

Absorção, destino e excreção. O ipatrópio é administrado em aerossol ou solução para inalação, enquanto o tiotrópio é administrado em pó. Como ocorre com a maioria dos fármacos administrados por inalação, cerca de 90% da dose são deglutidos. A maior parte do fármaco deglutido aparece nas fezes. Após inalação, as respostas máximas geralmente se desenvolvem em 30-90 min, com o tiotrópio tendo início mais lento. Os efeitos do ipatrópio permanecem durante 4 a 6 h, enquanto os do tiotrópio persistem durante 24 h, daí poder ser administrado 1 x/dia (Barnes, 1999; van Noord *et al.*, 2000; Littner *et al.*, 2000).

Metescopolamina. O brometo de metescopolamina é um amônio quaternário derivado da escopolamina, não apresentando portanto as ações centrais da escopolamina. É menos potente que a atropina e pouco absorvido; no entanto, sua ação é mais prolongada e a dose oral habitual (2,5 mg) age durante 6-8 horas. Seu uso tem se limitado principalmente para as doenças gastrointestinais.

Metilbrometo de homatropina. O metilbrometo de homatropina é o derivado quaternário da homatropina. Sua atividade antimuscarínica é menos potente que a da atropina, mas é 4 vezes mais potente como agente bloqueador ganglionar. Está disponível em algumas apresentações em associação para o alívio do espasmo gastrointestinal.

Propantelina. O brometo de propantelina tem sido um dos antagonistas sintéticos dos receptores muscarínicos sem seletividade para os receptores mais amplamente utilizados. Altas doses produzem sintomas de bloqueio ganglionar e doses tóxicas bloqueiam a junção neuromuscular esquelética. A duração de sua ação é comparável à da atropina.

Glicopirrolato. O glicopirrolato é utilizado por via oral para inibir a motilidade gastrointestinal e também por via parenteral para bloquear os efeitos da estimulação vagal durante anestesia e cirurgia.

Antagonistas muscarínicos com estrutura de amina terciária

Os agentes úteis em oftalmologia são o bromidrato de homatropina (derivado semi-sintético da atropina; ver Fig. 7.2), o cloridrato de ciclopentolato e a tropicamida. Tais agentes são preferíveis à atropina ou à escopolamina devido à curta duração de sua ação. Maiores informações sobre as propriedades oftalmológicas e as apresentações desses fármacos serão fornecidas no Cap. 66.

Os antagonistas muscarínicos com estrutura de amina terciária penetram no SNC, sendo portanto os fármacos anticolinérgicos utilizados para tratar o parkinsonismo e os efeitos colaterais extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos. Os agentes específicos utilizados primariamente para esses distúrbios são o mesilato de benztropina e o cloridrato de triexifenidil, fármacos discutidos no Cap. 22.

As aminas terciárias utilizadas por suas propriedades antiespasmódicas são o cloridrato de dicitolmina, o cloridrato de flavoxato e o cloridrato de oxibutina. Tais agentes parecem exercer alguns efeitos diretos relaxantes nos músculos lisos. Em doses terapêuticas, diminuem o espasmo no trato gastrointestinal, no trato biliar, nos ureteres e útero.

O flavoxato, a oxibutina e seu enantiômero mais ativo, a (S)-oxibutina, são indicados para bexiga hiperativa. Os efeitos colaterais de ressecamento da boca e dos olhos limitam a tolerabilidade desses fármacos com o uso continuado e diminuem a aceitação dos pacientes. A tolterodina é um potente antagonista muscarínico que apresenta seletividade para a bexiga em modelos animais e em estudos clínicos. Sua seletividade e a maior aceitação da parte dos pacientes são surpreendentes, já que estudos realizados com receptores isolados não revelam seletividade para algum subtipo (Chapple, 2000; Abrams *et al.*, 1998, 1999). A inibição de determinando complemento de receptores vesicais pode gerar sinergismo e eficácia clínica. O metabolismo da tolterodina depende da CYP2B6 para formar o metabólito 5-hidroxi-metil. Como esse metabólito tem atividade semelhante à da substância original, as variações dos níveis de CYP2B6 não alteram a duração da ação do fármaco.

Antagonistas muscarínicos seletivos

A pirenzepina é um fármaco tricíclico com estrutura semelhante à da imipramina. A pirenzepina apresenta seletividade para os receptores musca-

rínicos M_1 , em comparação com os M_2 e M_3 (Caulfield, 1993; Caulfield e Birdsall, 1998). No entanto, a afinidade da pirenzepina pelos receptores M_1 e M_4 é comparável, de modo que ela não tem seletividade total para M_1 . A telenzepina é um análogo da pirenzepina com alta potência e seletividade semelhante para os receptores muscarínicos M_1 . Ambos os fármacos são utilizados para o tratamento da doença ácido-péptica na Europa, no Japão e no Canadá, mas atualmente não nos EUA. Com doses terapêuticas de pirenzepina, a incidência de xerostomia e turvamento visual é relativamente baixa. Os efeitos centrais não são observados devido à baixa lipossolubilidade do fármaco e à sua pouca penetração no SNC. Alguns estudos demonstraram que a pirenzepina e a telenzepina possuem valor terapêutico na bronquite obstrutiva crônica, presumivelmente pelo bloqueio da broncoconstrição de mediação vagal (Cazzola *et al.*, 1990). Acredita-se que o local de antagonismo dos receptores M_1 sejam os receptores dos gânglios, tanto no trato gastrointestinal como nas vias respiratórias.

A tripitamina e a darifenacina são antagonistas seletivos dos receptores muscarínicos M_2 e M_3 , respectivamente. São potencialmente úteis para o bloqueio da bradicardia colinérgica (M_2) e da atividade dos músculos lisos ou das secreções epiteliais (M_3). A darifenacina é utilizada como teste terapêutico para hiperatividade vesical. Embora atualmente não tenham valor terapêutico, as toxinas peptídicas de venenos de serpentes mambas verde e negra mostram a maior seletividade para os subtipos específicos de receptores muscarínicos (M_1 e M_4) (Caulfield e Birdsall, 1998).

USOS TERAPÊUTICOS DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Os antagonistas dos receptores muscarínicos têm sido utilizados em uma ampla gama de afecções clínicas, predominantemente para inibir os efeitos da atividade do sistema nervoso parassimpático. A principal limitação do uso desses fármacos não-seletivos é a frequente incapacidade de obter as respostas terapêuticas desejadas sem efeitos colaterais, que não costumam ser graves, mas são suficientemente incômodos para que os pacientes não cumpram a prescrição, em particular quando administrado em longo prazo.

Foi obtida seletividade mediante administração local, por inalação pulmonar ou instilação nos olhos. A absorção mínima e a diluição a partir do local de ação minimiza os efeitos sistêmicos. Os antagonistas dos receptores muscarínicos com seletividade para os subtipos são os mais promissores para o tratamento de sintomas clínicos específicos; há vários atualmente em ensaios clínicos.

Trato gastrointestinal. Os antagonistas dos receptores muscarínicos já foram os fármacos mais amplamente utilizados para o tratamento da úlcera péptica. Embora possam reduzir a motilidade gástrica e a secreção de ácido gástrico, as doses anti-secretoras produzem efeitos colaterais acentuados, como xerostomia, perda da acomodação visual, fotofobia e dificuldade de micção. Consequentemente, a obediência do paciente ao tratamento dos sintomas das doenças ácido-pépticas em longo prazo com esses fármacos era baixa. Devido à relativa seletividade da pirenzepina pelos receptores muscarínicos M_1 , esta oferece nitidamente uma melhora acentuada com relação à atropina. No entanto, os antagonistas dos receptores H_2 e os inibidores da bomba de prótons são geralmente considerados os fármacos de escolha para reduzir a secreção de ácido gástrico (ver Cap. 37).

A maioria dos estudos indicou que a pirenzepina (100-150 mg/dia) produz aproximadamente a mesma taxa de cura de úlceras duodenais que os antagonistas dos receptores H_2 cimetidina ou ranitidina; ela também pode ser eficaz na prevenção da recorrência de úlceras (Carmine e Brogden, 1985; Tryba e Cook, 1997). Embora haja menos dados disponíveis, foram obtidos resultados semelhantes no tratamento de úlceras gástricas. Houve xerostomia em 14% e turvamento visual em 2-5% dos pacientes tratados com pirenzepina, mas tais efeitos só exigiram a interrupção do fármaco em menos de 1% dos pacientes. Estudos realizados em humanos demonstraram que a pirenzepina é mais potente na inibição da secreção do ácido gástrico produzido como resultado de estímulos nervosos que na induzida pelos agonistas muscarínicos, corroborando a hipótese da localização dos receptores M_1 nos gânglios.

Os alcalóides da beladona e seus substitutos sintéticos também foram utilizados e recomendados em uma ampla gama de afecções envolvendo, ou

com suspeita de envolver, a síndrome do colo intestinal irritável e o aumento do tônus ("espasticidade") ou da motilidade do trato gastrointestinal. Esses agentes podem reduzir o tônus e a motilidade quando administrados nas doses máximas toleradas, e podem ser eficazes se a afecção envolver simplesmente uma contração excessiva da musculatura lisa, o que tem sido frequentemente questionado. Os antagonistas seletivos para M_3 podem obter maior seletividade, mas os receptores M_3 também exercem uma influência dominante na salivação, na secreção e na contração bronquiolares, bem como na motilidade vesical. Os agentes seletivos para o tratamento da síndrome do colo intestinal irritável e sua diarreia associada serão discutidos no Cap. 38. A diarreia por vezes associada aos estados de irritação do colo intestinal, como disenterias e diverticulites leves, pode responder a fármacos semelhantes à atropina. Entretanto, condições mais graves como as disenterias por salmonela, colites ulcerativas e enterites regionais apresentam respostas pouco satisfatórias.

Os alcalóides da beladona e seus substitutos sintéticos são muito eficazes na redução do excesso de salivação, como o associado à intoxicação por metais pesados ou ao parkinsonismo e à salivação farmacológica.

Usos em oftalmologia. Os efeitos limitados aos olhos são obtidos pela administração local de antagonistas dos receptores muscarínicos para produzir midríase e cicloplegia. A cicloplegia não é possível sem midríase e exige concentrações mais elevadas ou aplicação mais prolongada de determinado agente. Muitas vezes a midríase é necessária para um exame completo da retina e do disco óptico, e para o tratamento de iridociclite e ceratite. Os midríáticos com beladona podem ser alternados com mióticos para romper ou evitar o estabelecimento de aderências entre a íris e o cristalino. Pode ser necessária cicloplegia total para o tratamento da iridociclite e da coroidite, e para uma mensuração precisa dos erros de refração. Nos casos em que a cicloplegia total é necessária, agentes como a atropina ou a escopolamina, que são mais eficazes, são preferíveis aos fármacos como o ciclopentolato e a tropicamida. Detalhes sobre os fármacos comumente utilizados serão fornecidos no Cap. 66.

Aparelho respiratório. A atropina e outros alcalóides da beladona e seus substitutos reduzem a secreção no trato respiratório superior e inferior. Na nasofaringe, esse efeito pode produzir algum alívio dos sintomas da rinite associada a coriza ou febre do feno, embora tal tratamento não altere a história natural da doença. É provável que a contribuição dos anti-histamínicos utilizados em associações para "resfriados" ocorra primariamente por suas propriedades antimuscarínicas, exceto nos casos de alergia.

A administração sistêmica dos alcalóides da beladona ou de seus derivados para a asma brônquica ou a doença pulmonar obstrutiva crônica tem a desvantagem de reduzir as secreções brônquicas e promover o espessamento das secreções residuais, material viscoso difícil de ser removido da árvore respiratória e cuja presença pode obstruir perigosamente o fluxo ventilatório, predispondo à infecção.

O brometo de ipatrópio e o tiotrópio, administrados por inalação, não exercem efeitos adversos na limpeza mucociliar, ao contrário da atropina e de outros antagonistas muscarínicos. Portanto, suas propriedades anticolinérgicas podem ser exploradas com segurança no tratamento da doença respiratória reversível. Esses agentes frequentemente são utilizados com a inalação de agonistas dos receptores β -adrenérgicos de ação prolongada, embora haja poucas evidências de sinergismo verdadeiro. Os antagonistas muscarínicos são mais eficazes na doença pulmonar obstrutiva crônica, em particular quando o tônus colinérgico é evidente. Os agonistas β -adrenérgicos controlam melhor as exacerbações intermitentes da asma (Barnes, 2000; ver também Cap. 28).

Aparelho cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares dos antagonistas dos receptores muscarínicos têm poucas aplicações clínicas. Geralmente esses agentes são utilizados em unidades coronarianas para intervenções curtas ou em cirurgias.

A atropina pode ser considerada como o tratamento inicial dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, nos quais o excesso de tônus vagal provoca bradicardia sinusal ou nodal. A bradicardia sinusal é uma arritmia mais comumente observada durante o infarto do miocárdio, especialmente da parede inferior ou posterior. A atropina pode evitar futura deterioração clínica nos casos de aumento do tônus vagal ou bloqueio AV, restabelecendo a frequência cardíaca em um nível suficiente para manter um *status* hemodinâmico apropriado e eliminar o bloqueio do nodo AV. A posologia deve ser estabelecida com critério, pois doses muito baixas podem provocar bradicardia paroxística (ver anteriormente), enquanto doses excessivas provocam uma

taquicardia que pode agravar o infarto pelo aumento da demanda de oxigênio.

A atropina às vezes é útil na redução da bradicardia grave e da síncope associada ao reflexo carotídeo hipervolitivo. Ela tem pouco efeito na maior parte dos ritmos ventriculares. Em alguns pacientes, a atropina pode eliminar as contrações ventriculares prematuras associadas a um ritmo atrial muito lento. Ela também pode reduzir o grau de bloqueio AV quando o aumento do tônus vagal for um fator importante no distúrbio da condução, como no bloqueio AV de segundo grau produzido por digitálico.

Sistema nervoso central. Durante muitos anos, os alcalóides da beladona, e subsequentemente os substitutos sintéticos de aminas terciárias, foram os únicos agentes úteis para o tratamento do parkinsonismo. A levodopa ou a levodopa junto com carbidopa são atualmente os tratamentos de escolha, mas a terapia alternativa ou concomitante com antagonistas dos receptores muscarínicos pode ser necessária para alguns pacientes (ver Cap. 22). Os agentes de ação central como a benzotropina demonstraram eficácia na prevenção de distonias ou de sintomas parkinsonianos nos pacientes tratados com fármacos antipsicóticos (Arana *et al.*, 1988; ver também Cap. 20).

Os alcalóides da beladona estavam entre os primeiros fármacos a serem utilizados na prevenção da cinetose. A escopolamina é o agente profilático mais eficaz para exposições curtas (de 4-6 h) a movimentos intensos e provavelmente para exposições durante alguns dias. Todos os agentes utilizados para combater a cinetose devem ser administrados como profilaxia; eles são muito menos eficazes uma vez estabelecido o quadro de náuseas graves ou vômitos. A apresentação transdérmica de escopolamina demonstrou ser altamente eficaz quando utilizada na profilaxia da cinetose. O fármaco é incorporado em uma unidade com várias camadas de adesivo aplicada na região mastóide retroauricular. A absorção do fármaco nessa região é especialmente eficiente. A duração da ação dessa apresentação é de aproximadamente 72 h, durante as quais é liberado 0,5 mg de escopolamina. É comum a ocorrência de xerostomia, sonolência não é pouco frequente e pode ocorrer turvamento visual em alguns indivíduos. Também foram descritos episódios raros, porém graves, de psicose (Wilkinson, 1987; Ziskind, 1988).

A utilização de escopolamina para produzir tranquilidade e amnésia em várias circunstâncias, inclusive no trabalho de parto, está diminuindo. Administrada isoladamente em casos de dor ou ansiedade grave, a escopolamina pode induzir surtos de descontrole comportamental.

Usos em anestesia. O uso de anestésicos relativamente não-irritantes para os brônquios praticamente eliminou a necessidade do uso profilático de antagonistas dos receptores muscarínicos. A atropina costuma ser utilizada para evitar os reflexos vagais induzidos pela manipulação cirúrgica dos órgãos viscerais. Utiliza-se atropina ou glicopirrolato com neostigmina para contrapor seus efeitos parassimpaticomiméticos quando o último agente é utilizado para reverter o relaxamento muscular após a cirurgia (ver Cap. 9). Às vezes ocorreram arritmias cardíacas graves, talvez devido à bradicardia inicial produzida pela associação da atropina com os efeitos colinômiméticos da neostigmina.

Trato geniturinário. A atropina tem sido frequentemente administrada com um opiáceo no tratamento da cólica nefrética, na esperança de obter o relaxamento da musculatura lisa ureteral; no entanto, assim como na cólica biliar, ela provavelmente não tem uma contribuição importante para o alívio da dor. Novos substitutos sintéticos da atropina, como a tolterodina, podem reduzir a pressão intravesicular, aumentar a capacidade vesical e reduzir a frequência das contrações da bexiga pelo antagonismo do controle parassimpático desse órgão, sem causar efeitos colaterais pouco tolerados, o que constitui a base do uso desses agentes na enurese infantil, em particular quando o objetivo é o aumento progressivo da capacidade vesical. Esses agentes também são utilizados para reduzir a frequência urinária na paraplegia espástica e aumentar a capacidade vesical (Chapple, 2000; Goessl *et al.*, 2000).

Intoxicação com anticolinérgicos e cogumelos. O uso de atropina em grandes doses para o tratamento da intoxicação por inseticidas organofosforados anticolinérgicos será discutido no Cap. 8. A atropina também pode ser utilizada para o antagonismo dos efeitos parassimpaticomiméticos da neostigmina ou de outros agentes anticolinérgicos administrados no tratamento da miastenia gravis. Ela não interfere em seus efeitos benéficos na junção neuromuscular esquelética, sendo particularmente útil no início do tratamento, antes do desenvolvimento de tolerância aos efeitos muscarínicos colaterais. Como discutido anteriormente, a atropina é útil como antídoto apenas para os sintomas de envenenamento por cogumelos pelo alcalóide colinômimético muscarina, encontrado em algumas espécies de cogumelos.

PERSPECTIVAS

A disponibilidade do cDNA codificando 5 subtipos diferentes de receptores muscarínicos facilitou o desenvolvimento de agentes seletivos para os subtipos. Os agonistas muscarínicos com seletividade funcional estiveram em ensaios clínicos para o uso no tratamento do comprometimento intelectual associado à doença de Alzheimer; teoricamente, esses agentes não apresentam os efeitos indesejados de estimulação pré-sináptica concomitante dos recepto-

res muscarínicos que inibem a liberação de ACh endógena. Os antagonistas dos receptores muscarínicos com seletividade para os subtipos são promissores em vários contextos terapêuticos — por exemplo, para o tratamento da incontinência urinária e da síndrome do colo intestinal irritável. A seletividade terapêutica pode ser o resultado do estabelecimento de alvos de subconjuntos específicos de receptores que controlam as respostas muscarínicas em determinado órgão-alvo.

BIBLIOGRAFIA

- Abrams, P., Freeman, R., Anderstrom, C., and Mattiasson, A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br. J. Urol.*, **1998**, *81*:801–810.
- Ali-Melkila, A., Kanto, J., and Lisalo, E. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **1993**, *37*:633–642.
- Arana, G.W., Goff, D.C., Baldessarini, R.J., and Keepers, G.A. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am. J. Psychiatry*, **1988**, *145*:993–996.
- Barnes, P.J. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.*, **1993**, *52*:521–527.
- Bonner, T.I., Buckley, N.J., Young, A.C., and Brann, M.R. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science*, **1987**, *237*:527–532.
- Bruning, T.A., Hendriks, M.G., Chang, P.C., Kuypers, E.A., and van Zwieten, P.A. In vivo characterization of vasodilating muscarinic-receptor subtypes in humans. *Circ. Res.*, **1994**, *74*:912–919.
- Cazzola, M., D'Amato, G., Guidetti, E., Staudinger, H., Steinijans, V.W., and Kilian, U. An M₁-selective muscarinic receptor antagonist telenzepine improves lung function in patients with chronic obstructive bronchitis. *Pulm. Pharmacol.*, **1990**, *3*:185–189.
- Chapple, C.R. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology*, **2000**, *55*:33–46.
- Cusack, B., Nelson, A., and Richelson, E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1994**, *114*:559–565.
- Epstein, J.B., Burchell, J.L., Emerton, S., Le, N.D., and Silverman, S. Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **1994**, *77*:610–614.
- Feigl, E.O. Neural control of coronary blood flow. *J. Vasc. Res.*, **1998**, *35*:85–92.
- Goessl, C., Sauter, T., Michael, T., Berge, B., Staehler, M., and Miller, K. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology*, **2000**, *55*:414–418.
- Gomez, J., Shannon, H., Kostenis, E., Felder, C., Zhang, L., Brodtkin, J., Grinberg, A., Sheng, H., and Wess, J. Pronounced pharmacologic deficits in M₂ muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, *96*:1692–1697.
- Gomez, J., Zhang, L., Kostenis, E., Felder, C., Bymaster, F., Brodtkin, J., Shannon, H., Xia, B., Deng, C., and Wess, J. Enhancement of D₁ dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M₄ muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, *96*:10483–10488.
- Hamilton, S.E., Loose, M.D., Qi, M., Levey, A.I., Hille, B., McKnight, G.S., Idzerda, R.L., and Nathanson, N.M. Disruption of the M₁ receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997**, *94*:13311–13316.
- Hammer, R., Berrie, C.P., Birdsall, N.J., Burgen, A.S., and Hulme, E.C. Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature*, **1980**, *283*:90–92.
- Kent, K.M., and Epstein, S.E. Neural basis for the genesis and control of arrhythmias associated with myocardial infarction. *Cardiology*, **1976**, *61*:61–74.
- Kent, K.M., Epstein, S.E., Cooper, T., and Jacobowitz, D.M. Cholinergic innervation of the canine and human ventricular conducting system. Anatomic and electrophysiologic correlations. *Circulation*, **1974**, *50*:948–955.
- Levey, A.I. Immunological localization of M₁–M₅ muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. *Life Sci.*, **1993**, *52*:441–448.
- Littner, M.R., Ilowite, J.S., Tashkin, D.P., Friedman, M., Serby, C.W., Menjoge, S.S., and Witek, T.J. Jr. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2000**, *161*:1136–1142.
- Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., Fujikawa, T., Jiang, J., Komiya, Y., Takahashi, S., and Taketo, M.M. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M₃ subtype. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*:9579–9584.
- Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., Behnke, C.A., Motoshima, H., Fox, B.A., Le Trong, I., Teller, D.C., Okada, T., Stenkamp, R.E., Yamamoto, M., and Miyano, M. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*, **2000**, *289*:739–745.
- Richelson, E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J. Clin. Psychiatry*, **1999**, *60 Suppl.* 10:5–14.
- van Noord, J.A., Bantje, T.A., Eland, M.E., Korducki, L., and Cornelissen, P.J. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*, **2000**, *55*:289–294.
- Wellstein, A., and Pitschner, H.F. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M₁- and M₂-cholinoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1988**, *338*:19–27.
- Wilkinson, J.A. Side effects of transdermal scopolamine. *J. Emerg. Med.*, **1987**, *5*:389–392.
- Yasuda, R.P., Ciesla, W., Flores, L.R., Wall, S.J., Li, M., Satkus, S.A., Weisstein, J.S., Spagnola, B.V., and Wolfe, B.B. Development of antisera selective for M₄ and M₅ muscarinic cholinergic receptors: distribution of M₄ and M₅ receptors in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, **1993**, *43*:149–157.
- Ziskind, A.A. Transdermal scopolamine-induced psychosis. *Postgrad. Med.*, **1988**, *84*:73–76.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Abrams, P., Larsson, G., Chapple, C., and Wein, A.J. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *B.J.U. Int.*, **1999**, *83* (Suppl. 2):42–47.
- Anaya, J.M., and Talal, N. Sjögren's syndrome comes of age. *Semin. Arthritis Rheum.*, **1999**, *28*:355–359.
- Barnes, P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **1999**, *160*:S72–S79.
- Barnes, P.J. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*, **2000**, *117*:63S–66S.
- Bebbington, A., and Brimblecombe, R.W. Muscarinic receptors in the peripheral and central nervous systems. *Adv. Drug Res.*, **1965**, *2*:143–172.
- Berne, R.M., and Levy, M.N. *Cardiovascular Physiology*, 7th ed. Mosby, St. Louis, **1997**.
- Birdsall, N.J.M., Buckley, N.J., Caulfield, M.P., Hammer, R., Kibinger, J.H., Lambrecht, G., Mutschler, E., Nathanson, N.M., and Schwartz, R.D. Muscarinic acetylcholine receptors. In: *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. London/IUPHAR Media, **1998**, pp. 36–45.
- Brodde, O.E., and Michel, M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol. Rev.*, **1999**, *51*:651–690.
- Carmine, A.A., and Brogden, R.N. Pirenzepine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*, **1985**, *30*:85–126.
- Caulfield, M.P. Muscarinic receptors—characterization, coupling and function. *Pharmacol. Ther.*, **1993**, *58*:319–379.
- Caulfield, M.P., and Birdsall, N.J. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **1998**, *50*:279–290.

- DiFrancesco, D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu. Rev. Physiol.*, **1993**, 55:455-472.
- Eglen, R.M., Choppin, A., Dillon, M.P., and Hegde, S. Muscarinic receptor ligands and their therapeutic potential. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1999**, 3:426-432.
- Eglen, R.M., Hedge, S.S., and Watson, N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol. Rev.*, **1996**, 48:531-565.
- Furchgott, R.F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci. Rep.*, **1999**, 19:235-251.
- Goldfrank, L.R. Mushrooms: toxic and hallucinogenic. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6th ed. (Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., Weisman, R.S., Howland, M.A., and Hoffman, R.S. eds.) Stamford, CT, Appleton & Lange, **1998**, pp. 1207-1220.
- Goyal, R.K., and Rattan, S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, **1978**, 74:598-619.
- Gross, N.J. Ipratropium bromide. *N. Engl. J. Med.*, **1988**, 319:486-494.
- Hegde, S.S., and Eglen, R.M. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.*, **1999**, 64:419-428.
- Higgins, C.B., Vatner, S.F., and Braunwald, E. Parasympathetic control of the heart. *Pharmacol. Rev.*, **1973**, 25:119-155.
- Ignarro, L.J., Cirino, G., Casini, A., and Napoli, C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1999**, 34:879-886.
- Köppel, C. Clinical sympatotomy and management of mushroom poisoning. *Toxicon*, **1993**, 31:1513-1540.
- Krnjević, K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.*, **1974**, 54:418-540.
- Levine, R., Birdsall, N.M.J., and Nathanson, N.M., eds. Proceedings of the 8th International Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors. Danvers, MA, August 25-29, 1998. *Life Sci.*, **1999**, 64:355-596.
- Levy, M.N., and Schwartz, P.J., eds. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Armonk NY, Futura, **1994**.
- Moncada, S., and Higgs, E.A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J.*, **1995**, 9:1319-1330.
- Nusair, S., and Rubinow, A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjogren's syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.*, **1999**, 28:360-367.
- Somogyi, G.T., and de Groat, W.C. Function, signal transduction mechanisms and plasticity of presynaptic muscarinic receptors in the urinary bladder. *Life Sci.*, **1999**, 64:411-418.
- Tryba, M., and Cook, D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*, **1997**, 54:581-596.
- Wein, A.J. Practical urotharmacology. *Urol. Clin. North Am.*, **1991**, 18:269-281.
- Wess, J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit. Rev. Neurobiol.*, **1996**, 10:69-99.
- Wickman, K., and Clapham, D.E. Ion channel regulation by G proteins. *Physiol. Rev.*, **1995**, 75:868-885.
- Wiseman, L.R., and Faulds, D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*, **1995**, 49:143-155.

AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS

Palmer Taylor

Neste capítulo, tratamos dos agentes que prolongam a existência da acetilcolina após sua liberação das terminações nervosas colinérgicas. Esses fármacos inibem a acetilcolinesterase, que está concentrada nas regiões sinápticas e é responsável pela rápida hidrólise da acetilcolina. Os agentes anticolinesterásicos possuem utilidade terapêutica no tratamento do glaucoma e de outras condições oftalmológicas (ver também Cap. 66), bem como na facilitação da motilidade gastrointestinal e vesical; além disso, influenciam a atividade na junção neuromuscular do músculo esquelético, aumentando a força muscular na miastenia gravis. Os agentes anticolinesterásicos que atravessam a barreira hematoencefálica demonstraram ter eficácia limitada no tratamento da doença de Alzheimer (ver também Cap. 22). A terapia antidotica dos efeitos tóxicos dos inibidores da colinesterase utilizados como inseticidas e agentes na guerra química visa ao bloqueio dos efeitos da estimulação excessiva da acetilcolina e a reativação da enzima fosforilada inibida. A modificação da atividade nas sinapses colinérgicas pela ativação ou pelo bloqueio dos receptores de acetilcolina muscarínicos ou nicotínicos é discutida, respectivamente, nos Caps. 7 e 9.

A função da acetilcolinesterase (AChE) na interrupção da ação da acetilcolina (ACh) nas junções das várias terminações nervosas colinérgicas com seus órgãos efetores ou locais pós-sinápticos é analisada no Cap. 6. Os fármacos que inibem a AChE são denominados *agentes anticolinesterásicos* (anti-ChE); eles determinam o acúmulo de ACh nas proximidades das terminações nervosas colinérgicas e, assim, são potencialmente capazes de exercer efeitos equivalentes à estimulação excessiva dos receptores colinérgicos nos sistemas nervoso central e nervoso periférico. Considerando-se a ampla distribuição dos neurônios colinérgicos, não é surpreendente que os agentes anti-ChE, como grupo, tenham sido objeto de extensa aplicação como agentes tóxicos, na forma de inseticidas para agricultura e de “gases dos nervos” potenciais na guerra química. Todavia, diversos membros dessa classe de compostos são atualmente utilizados como agentes terapêuticos; outros que atravessam a barreira hematoencefálica foram aprovados ou encontram-se em fase de estudos clínicos para o tratamento da doença de Alzheimer.

Antes da Segunda Guerra Mundial, apenas os agentes anti-ChE “reversíveis” eram geralmente conhecidos, sendo a fisostigmina o exemplo mais importante desse grupo. Pouco antes e no decorrer da Segunda Guerra Mundial, uma nova classe de substâncias químicas altamente tóxicas, os organofosforados, foi desenvolvida principalmente por Schrader, da I. G. Farbenindustrie; a princípio, esses agentes foram usados como inseticidas na agricultura e, posteriormente, como agentes potenciais na guerra química. Constatou-se que a extrema toxicidade desses compostos se devia a sua inativação “irreversível” da AChE, resultando em atividade inibitória prolongada. Como as ações farmacológicas de ambas as classes de agentes anti-ChE são qualitativamente semelhantes, eles serão discutidos aqui como um grupo. As interações dos agentes anti-ChE

com outros fármacos que atuam nas sinapses autônomas periféricas e na junção neuromuscular são descritas nos Caps. 7 e 9.

História. A *fisostigmina*, também denominada *eserina*, é um alcalóide obtido da fava-de-calabar ou fava-de-ordálio, a semente madura seca de *Physostigma venenosum*, Balfour, uma planta perene encontrada na região tropical da África Ocidental. A fava-de-calabar, também conhecida como noz de Esère ou fava de Etu Esère, era outrora utilizada por tribos nativas da África Ocidental como “veneno de sacrifício” em julgamentos de bruxaria.

A fava-de-calabar foi trazida para a Inglaterra em 1840 por Daniell, um oficial médico britânico, e as primeiras investigações sobre suas propriedades farmacológicas foram conduzidas por Christieson (1855), Fraser (1863) e Argyll-Robertson (1863). Um alcalóide puro foi isolado por Jobst and Hesse em 1864, e denominado *fisostigmina*. A primeira aplicação terapêutica do fármaco foi em 1877 por Laqueur, no tratamento do glaucoma, que ainda hoje constitui um de seus usos clínicos. Relatos interessantes da história da *fisostigmina* foram apresentados por Karczmar (1970) e Holmstedt (1972).

Em decorrência da pesquisa básica de Stedman (1992a,b) e colaboradores na elucidação da base química da atividade da *fisostigmina*, outros iniciaram investigações sistemáticas de uma série de ésteres aromáticos substituídos de ácidos alquil carbônicos. A *neostigmina*, um membro promissor dessa série, foi introduzida na terapia em 1931 por sua ação estimulante sobre o trato intestinal. Posteriormente, foi relatada sua eficácia no tratamento sintomático da miastenia gravis.

É notável o fato de que o primeiro relato da síntese de um anti-ChE, organofosforado altamente potente, o tetraetil pirofosfato (TEPP), tenha sido publicado por Clermont, em 1854. Mais impressionante ainda é a constatação de que o investigador sobreviveu para relatar o gosto do composto; com efeito, algumas gotas deveriam ter sido letais. As pesquisas modernas dos compostos organofosforados datam da publicação de Lange e Krueger de 1932 sobre a síntese dos dimetil e dietilfosforofluoridatos. A declaração dos autores de que a inalação desses compostos causava uma sensação persistente de sufocação e visão embaçada aparentemente foi fundamental para levar Schrader a explorar essa classe de agentes com relação a sua atividade inseticida.

Após sintetizar aproximadamente 2.000 compostos, Schrader (1952) definiu as exigências estruturais para a atividade inseticida (e, conforme soube-se posteriormente, para a atividade anti-ChE) (ver adiante; Gallo e Lawryk, 1991). Um dos compostos dessa série inicial, o *paration* (um fosforotioato), tornou-se mais tarde o inseticida mais amplamente utilizado dessa classe. O *malation*, hoje extensamente utilizado, também contém a ligação tionofosforo encontrada no *paration*. Antes e no decorrer da Segunda Guerra Mundial, os esforços do grupo de Schrader tinham por objetivo o desenvolvimento de agentes para guerra química. A síntese de diversos compostos de toxicidade muito maior do que a do *paration*, como *sarin*, *soman* e *tabun*, foi mantida em segredo pelo governo alemão. Os investigadores nos países aliados também acompanhavam a trilha de Lange e Krueger na pesquisa de compostos potencialmente tóxicos; o diisopropil fosforofluoridato (diisopropil fluorofosfato; DFP), sintetizado por McCombie e Saunders (1946), foi estudado mais extensamente por cientistas britânicos e americanos.

Na década de 1950, foi sintetizada uma série de carbamatos aromáticos, que demonstraram ter alto grau de toxicidade seletiva contra insetos e ser potentes agentes anti-ChE (Ecobichon, 2000).

Estrutura da acetilcolinesterase. A AChE existe como duas classes gerais de formas moleculares: oligômeros homoméricos simples de subuni-

dades catalíticas (i. e., monômeros, dímeros e tetrâmeros) e associações heteroméricas de subunidades catalíticas com subunidades estruturais (Mas-soulie, 2000; Taylor *et al.*, 2000). As formas homoméricas são encontradas como espécies solúveis na célula, presumivelmente destinadas a exportação, ou associadas à membrana externa da célula através de uma sequência de aminoácidos hidrofóbicos intrínsecos ou de um glicofosfolípido fixado. Uma forma heteróloga, encontrada em grande parte em sinapses neuronais, é um tetrâmero de subunidades catalíticas ligadas por dissulfeto a uma subunidade ligada a lipídios de 20.000 daltons. A semelhança da forma fixada ao glicofosfolípido, é encontrada na superfície externa da membrana celular. A outra consiste em tetrâmeros de subunidades catalíticas ligadas por dissulfeto a cada um dos três filamentos de uma subunidade estrutural semelhante ao colágeno. Essa espécie molecular, cuja massa molecular aproxima-se de 10^6 daltons, está associada à lâmina basal de áreas juncionais do músculo esquelético.

A clonagem molecular revelou que as AChE dos vertebrados são codificadas por um único gene (Schumacher *et al.*, 1986; Taylor *et al.*, 2000). Entretanto, são encontrados múltiplos produtos gênicos; essa diversidade provém do processamento alternativo do mRNA. As diversas formas diferem apenas nas suas terminações carboxila; a porção do gene que codifica o cerne catalítico da enzima é invariável. Por conseguinte, pode-se esperar que as espécies individuais de AChE tenham especificidades idênticas de substratos e inibidores.

Um gene separado, porém estruturalmente relacionado, codifica a butirilcolinesterase, que é sintetizada no fígado e encontrada primariamente no plasma (Lockridge *et al.*, 1987). As colinesterases definem uma superfamília de proteínas cujo motivo estrutural é a prega α , β -hidrolase (Cygler *et al.*, 1993). A família inclui diversas esterases, outras hidrolases não encontradas no sistema nervoso e, surpreendentemente, proteínas sem atividade de hidrolase, como a tireoglobulina e membros das famílias de proteínas da tactina e neurologina (Taylor *et al.*, 2000).

As estruturas tridimensionais das AChE mostram que o centro ativo é quase centrossimétrico a cada subunidade e reside na base de uma garganta estreita de cerca de 20 Å de profundidade (Sussman *et al.*, 1991; Bourne *et al.*, 1995). Na base da garganta situam-se os resíduos da tríade catalítica: serina 203, histidina 447 e glutamato 334 (Fig. 8.1). O mecanismo catalítico assemelha-se ao de outras hidrolases, onde o grupamento serina hidroxila torna-se altamente nucleofílico por meio de um sistema de reposição de carga que envolve a carboxila do glutamato, o imidazol na histidina e a hidroxila da serina (Fig. 8.2A).

Durante o ataque enzimático da acetilcolina, forma-se um éster com geometria trigonal, um intermediário tetraédrico entre a enzima e o substrato (Fig. 8.2B), que sofre colapso num conjugado acetil enzima com liberação

concomitante da colina (Fig. 8.2C). A acetil enzima é muito lábil à hidrólise, resultando na formação de acetato e enzima ativa (Fig. 8.2D; ver Froede e Wilson, 1971; Rosenberry, 1975). A AChE é uma das enzimas mais eficientes conhecidas, com capacidade de hidrolisar 6×10^5 moléculas de ACh por molécula de enzima por minuto, resultando num tempo de renovação de 150 microssegundos.

Mecanismo de ação dos inibidores da AChE. Os mecanismos de ação dos compostos típicos das 3 classes de agentes anti-ChE são mostrados na Fig. 8.2E a L.

Três domínios distintos na AChE constituem os locais de ligação para ligantes inibitórios que formam a base para as diferenças de especificidade entre a AChE e a butirilcolinesterase: a bolsa acil do centro ativo, o subsítio colina do centro ativo e o local aniónico periférico (Taylor e Radić, 1994; Reiner e Radić, 2000). Os inibidores reversíveis como o edrofônio e a tacrina ligam-se ao subsítio colina na vizinhança do triptofano 86 e glutamato 202 (Silman e Sussman, 2000) (Fig. 8.2E). A ação do edrofônio dura pouco, devido à sua estrutura quaternária e à reversibilidade de sua ligação ao centro ativo da AChE. Outros inibidores reversíveis, como o donepezil, ligam-se com maior afinidade ao centro ativo.

Outros inibidores reversíveis, como o propídeo e a toxina peptídica fasciculina, ligam-se ao local aniónico periférico na AChE. Esse local reside no lábio da garganta e é definido pelo triptofano 286 e pelas tirosinas 72 e 124 (Fig. 8.1).

Os fármacos que possuem uma ligação carbamoiléster, como a fisostigmina e a neostigmina, são hidrolisados pela AChE, porém muito mais lentamente que a ACh. Tanto a amina quaternária neostigmina quanto a amina terciária fisostigmina existem como cátions em pH fisiológicos. Por atuarem como substratos alternativos com uma orientação de ligação semelhante à da acetilcolina (ver Fig. 8.2F, G), o ataque pelo centro ativo da serina dá origem à enzima carbamoilada. A metade carbamoil reside na bolsa acil delineada pelas fenilalaninas 295 e 297. Em contraste com a enzima acetil, a metilcarbamoil AChE e a dimetilcarbamoil AChE são muito mais estáveis ($t_{1/2}$ para a hidrólise da dimetilcarbamoil enzima é de 15-30 min; ver Fig. 8.2H). O sequestro da enzima em sua forma carbamoilada impede, assim, a hidrólise da ACh catalisada pela enzima por períodos prolongados. *In vivo*, a duração da inibição pelos agentes carbamoilantes é de 3-4 horas.

Os inibidores organofosforados, como o diisopropil fluorofosfato (DFP), atuam como verdadeiros heme-substratos, visto que o conjugado resultante com o centro ativo de serina fosforilada ou fosfonilada é extremamente estável (ver Fig. 8.2I, J, K). Os inibidores organofosforados exibem

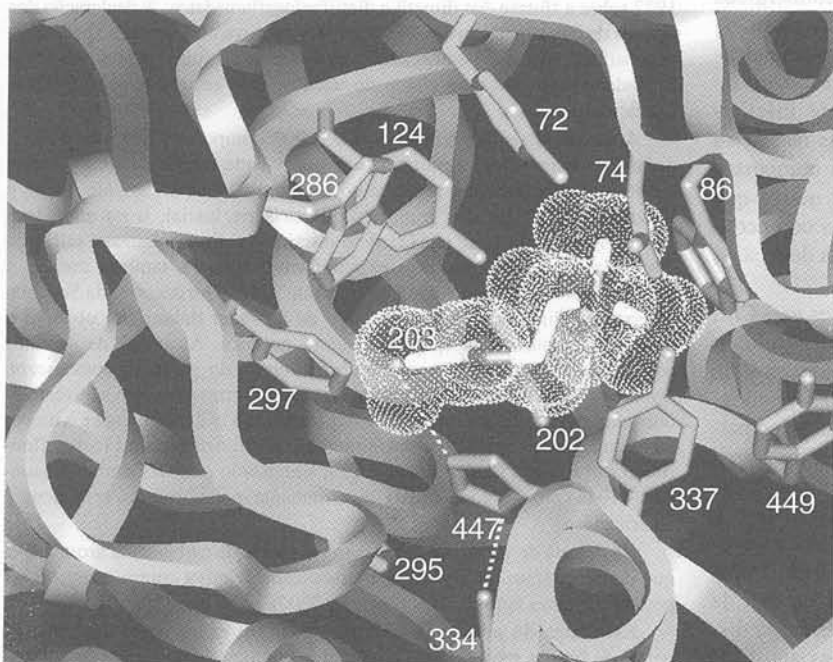


Fig. 8.1 A garganta do centro ativo da acetilcolinesterase de mamíferos.

- A acetilcolina ligada é mostrada pela estrutura pontilhada representando seus raios de van der Waals. A estrutura cristalina do centro ativo da colinesterase de camundongo é mostrada (Bourne *et al.*, 1995). Estão incluídas as cadeias laterais da (a) tríade catalítica, Glu₃₃₄, His₄₄₇, Ser₂₀₃ (as pontes de hidrogênio são representadas pelas linhas pontilhadas); (b) a bolsa acil, Phe₂₉₅ e Phe₂₉₇; (c) o subsítio de colina, Trp₈₆, Glu₂₀₂, e Tyr₃₃₇; e (d) o local periférico: Trp₂₈₆, Tyr₇₂, Tyr₁₂₄ e Asp₇₄. As tirosinas 337 e 449 estão ainda mais distantes do centro ativo, mas provavelmente contribuem para a estabilização de determinados ligantes. A tríade catalítica, o subsítio de colina e a bolsa acil localizam-se na base da garganta, enquanto o local periférico situa-se no lábio da garganta. A garganta tem uma profundidade de 18-20 Å, com sua base centrossimétrica com a subunidade.

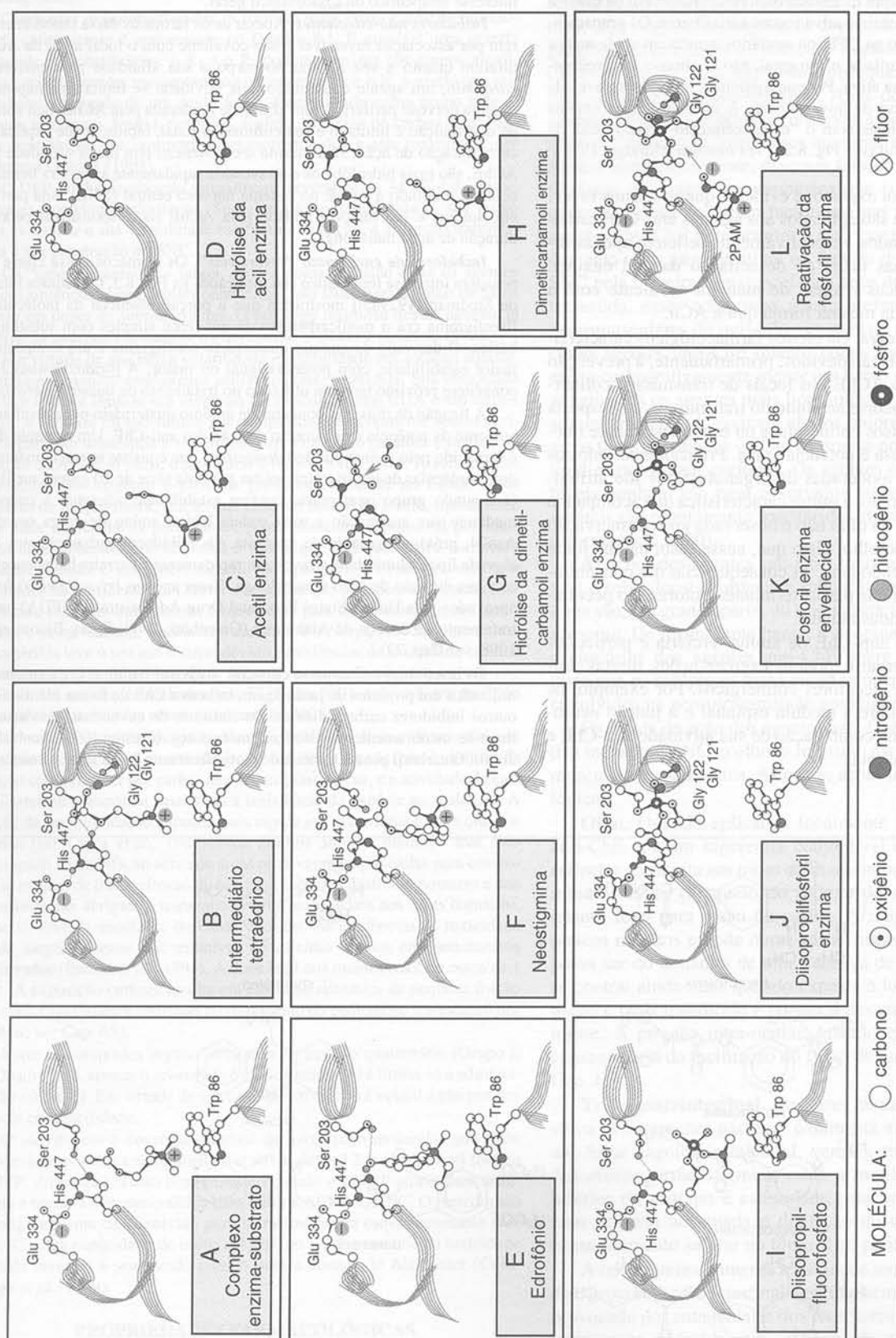


Fig. 8.2 Etapas envolvidas na hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinesterase e na inibição e na reativação da enzima.

- As etapas mostradas são as seguintes: **A.** Ligação do substrato acetilcolina. **B.** Ataque pela hidroxila da serina com formação do intermediário tetraédrico transitório. **C.** Perda da colina e formação da acetil enzima. **D.** Desacilação da enzima por ataque com H_2O . **E.** Ligação do inibidor reversível edrofonio ao local ativo. **F.** Ligação da neostigmina. **G.** Formação da enzima carbamoiada. **H.** Hidrólise da enzima carbamoiada. **I.** Ligação do diisopropil fluorofosfato. **J.** Formação da diisopropil fosforil enzima. **K.** Formação de uma forma envelhecida da monoisopropil fosforil enzima. **L.** Ataque pela pralidoxima (2-PAM) para regenerar a enzima ativa.

uma configuração tetraédrica, que se assemelha ao estado de transição formado na hidrólise dos ésteres carboxilados. À semelhança dos ésteres carboxilados, o oxigênio fosforil liga-se no interior da cavidade oxianiónica do centro ativo. Se os grupos alquil na enzima fosforilada forem etil ou metil, a regeneração espontânea da enzima ativa requer várias horas. Os grupamentos alquil secundários (como no DFP) ou terciários aumentam ainda mais a estabilidade da enzima fosforilada, e, em geral, não se observa uma regeneração significativa da enzima ativa. Por conseguinte, o retorno da atividade da AChE depende da síntese de nova enzima. A estabilidade da enzima fosforilada aumenta ainda mais com o "envelhecimento", que resulta da perda de um dos grupos alquil (ver Fig. 8.2K; ver também Aldridge, 1976).

Com base no que já foi exposto, é evidente que os termos *reversível* e *irreversível*, como são aplicados aos agentes anti-ChE carbamóiléster e organofosforados, respectivamente, refletem apenas diferenças quantitativas nas taxas de desacilação da acil enzima. Ambas as classes químicas reagem de maneira covalente com a enzima, essencialmente da mesma forma que a ACh.

Ação nos órgãos efetores. Os efeitos farmacológicos característicos dos agentes anti-ChE são devidos, primariamente, à prevenção da hidrólise da ACh pela AChE nos locais de transmissão colinérgica. Em consequência, ocorre acúmulo do transmissor, e a resposta à ACh liberada por impulsos colinérgicos ou espontaneamente liberada da terminação nervosa é potencializada. Praticamente todos os efeitos agudos de doses moderadas de organofosforados são atribuíveis a essa ação. Por exemplo, a miose característica que acompanha a aplicação local de DFP no olho não é observada após desnervação pós-ganglionar crônica do olho, visto que, nesse caso, não há fonte para a liberação de ACh endógena. As consequências das concentrações aumentadas de ACh nas placas terminais motoras são peculiares desses locais e discutidas adiante.

Todos os compostos anti-ChE de amina terciária e particularmente de amônio quaternário podem exercer ações diretas adicionais em certos locais receptores colinérgicos. Por exemplo, os efeitos da neostigmina sobre a medula espinhal e a junção neuromuscular baseiam-se numa combinação de sua atividade anti-ChE e estimulação colinérgica direta.

Química e relações entre estrutura e atividade. As relações entre estrutura e atividade dos agentes anti-ChE foram extensamente revistas (ver edições anteriores deste livro). Serão considerados aqui apenas os agentes de interesse terapêutico ou toxicológico geral.

Inibidores não-covalentes. Apesar de os fármacos dessa classe interagirem por associação reversível e não-covalente com o local ativo da AChE, diferem quanto a seu destino no corpo e sua afinidade pela enzima. O *edrofônio*, um agente quaternário cuja atividade se limita às sinapses do sistema nervoso periférico, tem afinidade moderada pela AChE. Seu volume de distribuição é limitado e sua eliminação renal, rápida, o que explica sua curta duração de ação. Já a *tacrina* e o *donepezil* têm maior afinidade pela AChE, são mais hidrofóbicos e atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica, inibindo a AChE no sistema nervoso central (SNC). Sua partição em lipídios e sua maior afinidade pela AChE são responsáveis pela sua duração de ação mais longa.

Inibidores de carbamato "reversíveis". Os fármacos dessa classe que possuem interesse terapêutico são mostrados na Fig. 8.3. Os estudos iniciais de Stedman (1929a,b) mostraram que a porção essencial da molécula da fisostigmina era o metilcarbamato de um fenol simples com substituição básica. O derivado de amônio quaternário neostigmina é um composto de maior estabilidade, com potência igual ou maior. A *piridostigmina* é um congêneres próximo também utilizado no tratamento da miastenia gravis.

A ligação de dois componentes de amônio quaternário pode resultar em aumento da potência e da duração de ação dos anti-ChE. Um exemplo disso é fornecido pelo agente miótico *demecário*, que consiste essencialmente em duas moléculas de neostigmina unidas por uma série de 10 grupos metileno. O segundo grupo quaternário confere estabilidade adicional à interação mediante sua associação a uma cadeia lateral amino de carga negativa, Asp74, próximo ao lábio da garganta. Os inibidores carbamóilantes com elevada lipossolubilidade atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica e sua duração de ação é mais longa. Esses agentes (*rivastigmina*) foram aprovados pela United States Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da doença de Alzheimer (Giacobini, 2000; Corey-Bloom *et al.*, 1998; ver Cap. 22).

Os inseticidas carbamatos, *carbaril*, *propoxur* e *aldicarb*, extensamente utilizados em produtos de jardinagem, inibem a ChE de forma idêntica à de outros inibidores carbamóilantes. Os sintomas de envenenamento assemelham-se estreitamente aos dos organofosforados (Baron, 1991; Ecobichon, 2000). O carbaril possui toxicidade particularmente baixa no que concerne a

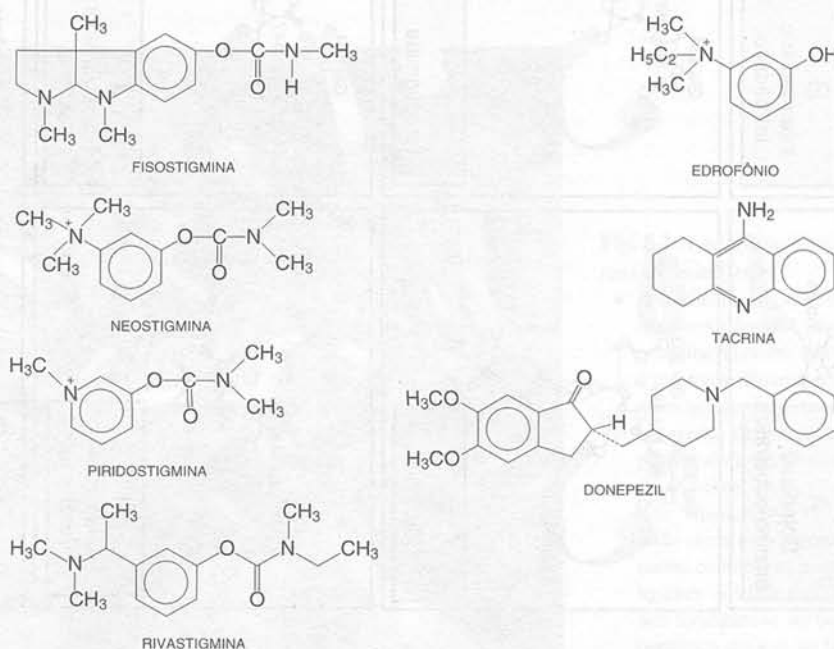


Fig. 8.3 Agentes anticolinesterásicos "reversíveis" representativos empregados clinicamente.

sua absorção dérmica. É utilizado como agente tópico para o controle dos piolhos da cabeça em alguns países. Nem todos os carbamatos contidos em formulações para jardins são inibidores da colinesterase; os ditiocarbamatos são fungicidas.

Compostos organofosforados. A fórmula geral dessa classe de inibidores da colinesterase é apresentada no Quadro 8.1. É possível uma grande variedade de substituintes: o R_1 e o R_2 podem consistir em grupos alquil, alcóxi, arilóxi, amido, mercaptano ou outros grupos, e o X, o grupo que sai, uma base conjugada de um ácido fraco, é encontrado como grupo haleto, cianeto, tiocianato, fenóxi, tiofenóxi, fosfato, tiocolina ou carboxilato. Para uma compilação dos compostos organofosforados e sua toxicidade, ver Gallo and Lawryk (1991).

O DFP produz inativação virtualmente reversível da AChE e de outras esterases por alquilfosforilação. Sua elevada lipossolubilidade, seu baixo peso molecular e sua volatilidade facilitam a inalação, a absorção transdérmica e sua penetração no SNC.

Os "gases de nervos" – tabun, sarin e soman – estão entre os agentes tóxicos sintéticos mais potentes conhecidos; são letais para animais de laboratório em doses de submiligramas. O emprego insidioso desses agentes já ocorreu na guerra e em ataques de terrorismo (Nozaki e Aikawa, 1995).

Em virtude de sua baixa volatilidade e estabilidade em solução aquosa, o paration tornou-se amplamente utilizado como inseticida. Sua toxicidade aguda e crônica limitou seu emprego na agricultura nos EUA e em outros países; o paration foi substituído por compostos potencialmente menos perigosos para uso doméstico e em jardinagem. O próprio paration é inativo na inibição da AChE *in vitro*; o paraoxon é o metabólito ativo. A substituição de enxofre por oxigênio é efetuada predominantemente no fígado pelas oxidasas de função mista, reação que também ocorre no inseto, tipicamente com mais eficiência. O paration foi provavelmente responsável por mais casos de envenenamento acidental e morte que qualquer outro composto organofosforado. O congênera dimetil, metilparation, teve seu uso restrito a ambientes não-residenciais. Outros inseticidas que possuem a estrutura fosforotioato têm sido amplamente empregados para uso domiciliar, em jardinagem e na agricultura, incluindo o diazinon e o clorpirifós. Recentemente, o clorpirifós teve o seu uso restrito devido a evidências de toxicidade crônica em animais recém-nascidos. Pela mesma razão, o diazinon teve seu uso proibido em ambientes fechados nos EUA em 2001 e deverá ser proibido para todos os ambientes externos no ano de 2005.

O malation também exige a substituição de um átomo de enxofre por oxigênio *in vivo*. Esse inseticida pode ser detoxificado por hidrólise da ligação carboxil éster por carboxilesterases plasmáticas, e a atividade da carboxilesterase plasmática determina a resistência da espécie ao malation. A reação de desintoxicação é muito mais rápida em mamíferos e aves que nos insetos (ver Costa *et al.*, 1987). Nos últimos anos, o malation tem sido empregado na borrafação aérea de áreas relativamente povoadas para controle das moscas de frutas cítricas do Mediterrâneo que destroem pomares e dos mosquitos que abrigam e transmitem vírus prejudiciais aos seres humanos, como o vírus da encefalite do Oeste do Nilo. As evidências de toxicidade aguda surgem apenas nas tentativas de suicídio ou nos envenenamentos deliberados (Bardin *et al.*, 1994). A dose letal nos mamíferos é de cerca de 1 g/kg. A exposição cutânea resulta em absorção sistêmica de pequena fração (< 10%). O malation é utilizado no tratamento da pediculose (infestação por piolhos; ver Cap. 65).

Entre os compostos organofosforados de amônio quaternário (Grupo E no Quadro 8.1), apenas o *ecotiofato* é clinicamente útil e limita-se a administração oftálmica. Em virtude de sua carga positiva, não é volátil e não penetra na pele com facilidade.

O *metrifonato* é um organofosfato de baixo peso molecular que sofre conversão espontânea no fosforil éster ativo: dimetil 2,2-diclorovinil fosfato (DDVP, *dichlorvos*). Tanto o metrifonato quanto o DDVP atravessam facilmente a barreira hematoencefálica para inibir a AChE no SNC. O metrifonato foi originalmente desenvolvido para o tratamento da esquistossomose (ver Cap. 42). Sua capacidade de inibir a AChE no SNC e a sua baixa toxicidade relatada levaram a seu estudo clínico para a doença de Alzheimer (Cummins *et al.*, 1999).

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Em geral, é possível prever as propriedades farmacológicas dos agentes anti-ChE quando são conhecidos os locais onde ocorre liberação fisiológica da ACh por impulsos nervosos, o grau de atividade

dos impulsos nervosos e as respostas dos órgãos efetores correspondentes à ACh (ver Cap. 6). Os agentes anti-ChE têm a capacidade potencial de produzir todos os seguintes efeitos: (1) estimulação das respostas dos receptores muscarínicos nos órgãos efetores autônomos; (2) estimulação, seguida de depressão ou paralisia, de todos os gânglios autônomos e do músculo esquelético (ações nicotínicas); (3) estimulação, com depressão subsequente ocasional, dos locais receptores colinérgicos no SNC. Após doses tóxicas ou letais de agentes anti-ChE, é possível observar a maioria desses efeitos (ver adiante). Entretanto, com doses menores, em particular aquelas utilizadas terapêuticamente, diversos fatores modificadores são significativos. Em geral, os compostos que contêm um grupo amônio quaternário não penetram facilmente nas membranas celulares; os agentes anti-ChE pertencentes a essa categoria são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal ou através da pele e são excluídos do SNC pela barreira hematoencefálica após doses moderadas. Em contrapartida, esses compostos atuam preferencialmente nas junções neuromusculares do músculo esquelético, exercendo sua ação tanto como agentes anti-ChE quanto como agonistas diretos. Exercem efeito comparativamente menor em locais efetores autônomos e nos gânglios. Já os agentes mais lipossolúveis são bem absorvidos após administração oral, exercem efeitos onipresentes em locais colinérgicos tanto periféricos quanto centrais e podem ser sequestrados em lipídios por longos períodos. Os agentes organofosforados lipossolúveis também são bem absorvidos através da pele, e os agentes voláteis são prontamente transferidos através da membrana alveolar (Storm *et al.*, 2000).

As ações dos agentes anti-ChE sobre as células efectoras autônomas e sobre locais corticais e subcorticais no SNC, onde os receptores são, em grande parte, do tipo muscarínico, são bloqueadas pela *atropina*. De forma semelhante, a atropina bloqueia parte das ações excitatórias dos agentes anti-ChE sobre os gânglios autônomos, visto que os receptores tanto nicotínicos quanto muscarínicos estão envolvidos na neurotransmissão ganglionar (ver Cap. 9).

Os locais de ação dos agentes anti-ChE de importância terapêutica incluem o SNC, o olho, o intestino e a junção neuromuscular da musculatura esquelética. As outras ações têm consequências toxicológicas.

Olho. Quando aplicados localmente à conjuntiva, os agentes anti-ChE causam hiperemia conjuntival e constrição do músculo esfíncter da pupila em torno da margem pupilar da íris (miose) e do músculo ciliar (bloqueio do reflexo de acomodação, com consequente foco para visão de perto). A miose torna-se aparente em poucos minutos e pode durar várias horas a dias. Embora a pupila possa ser do tamanho de uma "cabeça de alfinete", ela geralmente se contrai ainda mais quando exposta à luz. O bloqueio da acomodação é mais transitório e em geral desaparece antes do término da miose. A pressão intra-ocular, quando elevada, em geral cai em consequência da facilitação do fluxo de saída do humor aquoso (ver Cap. 66).

Trato gastrointestinal. Nos seres humanos, a neostigmina intensifica as contrações gástricas e aumenta a secreção do ácido gástrico. Após vagotomia bilateral, verifica-se uma acentuada redução dos efeitos da neostigmina sobre a motilidade gástrica. A porção inferior do esôfago é estimulada pela neostigmina; em pacientes com acalasia acentuada e dilatação do esôfago, o fármaco pode causar aumento salutar no tônus e no peristaltismo.

A neostigmina aumenta a atividade motora dos intestinos delgado e grosso. O colo intestinal é particularmente estimulado. A atonia provocada por antagonistas dos receptores muscarínicos ou antes de intervenção cirúrgica pode ser superada, a amplitude e a frequência das ondas propulsoras aumentam, e, assim, o movimento do conteúdo intestinal é favorecido. O efeito total dos agentes anti-ChE sobre a motilidade intestinal provavelmente representa uma combinação

Quadro 8.1 Classificação química de compostos organofosforados representativos de interesse farmacológico ou toxicológico particular

Fórmula geral (Schrader, 1952):			
$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{P} \\ \\ \text{R}_2 \quad \text{X} \end{array}$			
<p>Grupo A, X = halogênio, cianeto ou tiocianato deixando o grupo; grupo B, X = alquílio, aríltio, alcóxi ou ariloxi deixando o grupo; grupo C, compostos tionofosforados ou tiononofosforados; grupo D, pirofosfatos e compostos semelhantes; grupo E, amônio quaternário deixando o grupo</p>			
GRUPO	FÓRMULA ESTRUTURAL	NOMES COMUNS, QUÍMICOS E OUTROS NOMES	COMENTÁRIOS
A		DFP; isofluropato; diisopropil fluorofosfato	Inativador potente irreversível
		Tabun Etil N-dimetilfosforamidocianidato	"Gás de nervos" extremamente tóxico
		Sarin (GB) Isopropil metilfosfonofluoridato	"Gás de nervos" extremamente tóxico
		Soman Pinacolil metilfosfonofluoridato	"Gás de nervos" extremamente tóxico
		Paraoxon, E 600 O,O-dietil O-(4-nitrofenil)-fosfato	Metabólito ativo do paration
B		Malaixon O,O-dimetil S-(1,2-dicarboxietil)-fosforotioato	Metabólito ativo do malation
		Paration O,O-dietil O-(4-nitrofenil)-fosforotioato	Empregado como inseticida na agricultura, resultando em numerosos casos de envenenamento acidental. Será retirado do uso para agricultura em outubro de 2003
C		Diazinon, Dimpilato O,O-dietil O-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil) fosforotioato	Inseticida de amplo uso para jardinagem e agricultura. Atualmente proibido para uso em ambientes internos e deverá ser proibido para uso em ambiente externo em 2005
		Clorpirifos O,O-dietil O-(3,5,6-tricloro-2-piridil) fosforotioato	Inseticida de uso restrito em produtos para consumo e limitado a aplicações não-residenciais
		Malation O,O-dimetil S-(1,2-dicarboxietil) fosforoditioato	Inseticida amplamente empregado, de maior segurança do que o paration ou outros agentes, em virtude de sua rápida detoxicação por organismos superiores
		TEPP Tetraetil pirofosfato	Um dos primeiros inseticidas
E		Ecotiofato (IODETO DE FOSFOLINA), MI-217 Iodeto de dietoxifosfinilticolina	Derivado extremamente potente da colina; empregado no tratamento do glaucoma; relativamente estável em solução aquosa

de ações nas células ganglionares do plexo de Auerbach e nas fibras musculares lisas, em consequência da preservação da ACh liberada pelas fibras colinérgicas pré-ganglionares e pós-ganglionares, respectivamente.

Junção neuromuscular. Pode-se explicar adequadamente a maioria dos efeitos dos fármacos anti-ChE potentes sobre o músculo esquelético com base na sua inibição da AChE nas junções neuromusculares. Entretanto, existem evidências de uma ação acessória direta da neostigmina e de outros agentes anti-ChE de amônio quaternário sobre o músculo esquelético. Por exemplo, a injeção intra-arterial de neostigmina no músculo cronicamente desnervado ou no músculo em que a AChE foi inativada por administração prévia de DFP desencadeia uma contração imediata, o que não ocorre com a fisostigmina.

Normalmente, um único impulso nervoso num ramo axônio motor terminal libera uma quantidade suficiente de ACh para causar despolarização localizada (potencial da placa terminal) de magnitude suficiente para iniciar um potencial de ação muscular propagado. A ACh liberada é rapidamente hidrolisada pela AChE, de modo que o tempo de vida da ACh livre no interior da sinapse (cerca de 200 microssegundos) é mais curto que o declínio do potencial de placa terminal ou do período refratário do músculo. Por conseguinte, cada impulso nervoso dá origem a uma única onda de despolarização. Após inibição da AChE, o tempo de permanência da ACh na sinapse aumenta, permitindo que o transmissor seja novamente ligado a múltiplos receptores. A estimulação sucessiva por difusão para receptores vizinhos na placa terminal resulta em prolongamento do tempo de declínio do potencial de placa terminal. Os *quanta* liberados por impulsos nervosos individuais não são mais isolados. Essa ação destrói a sincronia entre as despolarizações de placa terminal e o desenvolvimento dos potenciais de ação. Por conseguinte, observa-se a ocorrência de excitação assíncrona e fibrilação das fibras musculares. Quando há inibição suficiente da AChE, predomina despolarização da placa terminal e, em seguida, ocorre bloqueio devido a despolarização (*ver* Cap. 9). Quando a ACh persiste na sinapse, ela também pode despolarizar o terminal axônico, resultando em disparo antidrômico do neurônio motor, efeito que contribui para as fasciculações que envolvem toda a unidade motora.

Os agentes anti-ChE revertem o antagonismo causado por agentes bloqueadores neuromusculares competitivos (*ver* Cap. 9). Normalmente, a neostigmina não é eficaz contra a paralisia da musculatura esquelética causada pela succinilcolina, visto que esse agente também provoca bloqueio neuromuscular por despolarização.

Ações em outros locais. As glândulas secretoras inervadas por fibras colinérgicas pós-ganglionares incluem as glândulas brônquicas, lacrimais, sudoríparas, salivares, gástricas (células G antrais e células parietais), intestinais e acinares pancreáticas. Os agentes anti-ChE em baixas doses aumentam as respostas secretoras à estimulação nervosa, e a administração de doses maiores resulta efetivamente em aumento na taxa de secreção em repouso.

Os agentes anti-ChE aumentam a contração das fibras musculares lisas dos bronquíolos e dos ureteres, com os últimos podendo exibir aumento da atividade peristáltica.

As ações cardiovasculares dos agentes anti-ChE são complexas, visto que refletem efeitos tanto ganglionares quanto pós-ganglionares da ACh acumulada no coração e nos vasos sanguíneos. O efeito predominante da ação periférica da ACh acumulada sobre o coração consiste em bradicardia, com conseqüente queda do débito cardíaco. A administração de doses maiores geralmente provoca uma queda da pressão arterial, muitas vezes em consequência dos efeitos dos agentes anti-ChE sobre os centros vasomotores medulares do SNC.

Os agentes anti-ChE aumentam as influências vagais sobre o coração, o que diminui o período refratário efetivo das fibras musculares atriais e

aumenta o período refratário e o tempo de condução nos nodos SA e AV. Em nível ganglionar, o acúmulo de ACh é inicialmente excitatório sobre os receptores nicotínicos; todavia, em concentrações maiores, ocorre bloqueio ganglionar em decorrência da despolarização persistente da membrana celular. A ação excitatória sobre as células ganglionares parassimpáticas teria a tendência de reforçar a redução do débito cardíaco, enquanto a seqüência oposta resultaria da ação da ACh sobre as células ganglionares simpáticas. Nos centros vasomotores bulbares e cardíacos, a ACh também causa excitação, seguida de inibição. Todos esses efeitos são ainda mais complicados pela hipoxemia decorrente das ações broncoconstritoras e secretoras da ACh aumentada sobre o sistema respiratório; por sua vez, a hipoxemia reforçaria tanto o tônus simpático quanto a descarga de epinefrina pela medula suprarrenal induzida pela ACh. Por conseguinte, não é surpreendente a observação de um aumento da frequência cardíaca no envenenamento grave por inibidores da colinesterase. A hipoxemia constitui provavelmente um importante fator na depressão do SNC que surge após a administração de grandes doses de agentes anti-ChE. Os efeitos estimulantes sobre o SNC são antagonizados pela atropina, embora não tão completamente quanto os efeitos muscarínicos nos locais efetores autônomos periféricos.

Absorção, destino e excreção. A fisostigmina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, pelo tecido subcutâneo e pelas mucosas. A instilação conjuntival de soluções do fármaco pode resultar em efeitos sistêmicos se não forem adotadas medidas apropriadas (p. ex., compressão do canto interno) para impedir a absorção pela mucosa nasal. A fisostigmina, quando administrada por via parenteral, é em grande parte destruída no organismo em 2 h, principalmente por clivagem hidrolítica, por esterases plasmáticas; a excreção renal só desempenha um pequeno papel na sua eliminação.

A neostigmina e a piridostigmina são pouco absorvidas após administração oral, tornando necessária a administração de doses muito maiores do que as utilizadas por via parenteral. Enquanto a dose parenteral eficaz de neostigmina é de 0,5-2 mg, a dose oral equivalente pode atingir 15-30 mg ou mais. A neostigmina e a piridostigmina são destruídas por esterases plasmáticas, e os álcoois quaternários e compostos originais são excretados na urina; a meia-vida desses fármacos é de apenas 1-2 h (Cohan *et al.*, 1976).

Os agentes anti-ChE organofosforados com maior risco de toxicidade são líquidos altamente lipossolúveis; muitos deles têm altas pressões de vapor. Os agentes menos voláteis comumente utilizados como inseticidas em agricultura (p. ex., paration, malation) geralmente são dispersos na forma de aerossóis ou pós-adsorvidos em material inerte e finamente particulado. Por conseguinte, os compostos são rapidamente absorvidos pela pele e pelas mucosas após contato com umidade, pelos pulmões após inalação e pelo trato gastrointestinal após ingestão (Storm *et al.*, 2000).

Uma vez absorvidos, os compostos organofosforados são, em sua maioria, excretados quase totalmente como produtos de hidrólise na urina. As esterases plasmáticas e hepáticas são responsáveis pela hidrólise aos ácidos fosfórico e fosfônico correspondentes. Todavia, as enzimas do citocromo P450 são responsáveis pela conversão dos fosforotioatos inativos contendo uma ligação fósforo-enxofre (tiono) em fosforatos, com ligação de fósforo-oxigênio, resultando em sua ativação. Essas oxidasas de função mista também desempenham um papel na desativação de certos agentes organofosforados.

Os agentes anti-ChE organofosforados são hidrolisados no corpo por 2 famílias de enzimas, conhecidas como carboxilesterases e paraoxonases (esterases A). Tais enzimas, encontradas no plasma e no fígado, removem ou hidrolisam grande número de compostos organofosforados (paraoxon, DFP, TEPP, clorpirifós, oxon, tabun, sarin) através da clivagem das ligações fosfoéster, anidrido, PF ou PCN. As paraoxonases são metaloenzimas que não têm qualquer relação estrutural com as colinesterases e não parecem formar intermediários estáveis com os organofosforatos. Estão associadas às lipoproteínas de alta densidade e podem impedir a oxidação de lipídios endógenos (La Du *et al.*, 1999). Constatou-se um polimorfismo genético

(Arg192Gln) que determina a especificidade de substrato dos organofosforados (Furlong *et al.*, 2000). Existem amplas variações na atividade da paraoxonase entre espécies animais. Os animais jovens são deficientes em carboxilesterases e paraoxonases, o que pode explicar as toxicidades relacionadas com a idade observadas em animais recém-nascidos e que se acredita possam ser uma base para a toxicidade observada nos seres humanos (Padilla *et al.*, 2000).

Além disso, as carboxilesterases (aliesterases) plasmáticas e hepáticas e a butirilcolinesterase plasmática são inibidas irreversivelmente pelos compostos organofosforados (Lockridge e Masson, 2000); sua capacidade de eliminação dos organofosforados pode proporcionar uma proteção parcial contra a inibição da acetilcolinesterase no sistema nervoso. As carboxilesterases também catalisam a hidrólise do malaton e de outros compostos organofosforados que contêm ligações carboxiléster, tornando-os menos ativos ou até mesmo inativos. Como as carboxilesterases são inibidas pelos organofosforados, a toxicidade observada em decorrência da exposição a 2 inseticidas organofosforados pode ser sinérgica.

TOXICOLOGIA

Os aspectos toxicológicos dos agentes anti-ChE têm importância prática para o médico. Além dos numerosos casos de intoxicação acidental em decorrência do uso e da fabricação de compostos organofosforados como inseticidas para agricultura (mais de 40 deles foram aprovados para uso nos EUA), esses agentes têm sido frequentemente usados com propósitos homicidas e suicidas, devido em grande parte a seu fácil acesso. Os agentes organofosforados são responsáveis por até 80% das internações hospitalares relacionadas com pesticidas. A Organização Mundial de Saúde reconhece a intoxicação por pesticidas como um problema global disseminado; a maioria dos envenenamentos ocorre em países em desenvolvimento (Bardin *et al.*, 1994; Landrigan *et al.*, 2000). A exposição ocupacional ocorre mais comumente pelas vias dérmica e pulmonar, enquanto a ingestão oral é mais comum em casos de envenenamento não-ocupacional.

Nos EUA, a Environmental Protection Agency (EPA), como resultado da revisão da avaliação dos riscos e do Food Quality Protection Act de 1996, passou vários inseticidas organofosforados para a categoria de uso restrito ou proibido em produtos para uso domiciliar e de jardinagem. As crianças são objeto de maior preocupação, visto que o sistema nervoso em desenvolvimento pode ser particularmente suscetível a alguns desses agentes. O Office of Pesticide Programs da EPA fornece revisões contínuas do *status* dos pesticidas organofosforados, das avaliações de sua tolerância e revisões da avaliação dos riscos através de seu web site (www.epa.gov/pesticides/op/). A opinião pública é investigada antes da tomada de decisões sobre revisões.

Intoxicação aguda. Os efeitos da intoxicação aguda por agentes ChE manifestam-se por sinais e sintomas muscarínicos e nicotínicos e, à exceção dos compostos com lipossolubilidade extremamente baixa, por sinais relacionados com o SNC. Os efeitos sistêmicos aparecem poucos minutos após a inalação de vapores ou aerossóis. Em contraste, o aparecimento dos sintomas é tardio após absorção gastrointestinal e percutânea. A duração dos efeitos é determinada, em grande parte, pelas propriedades do composto: sua lipossolubilidade, a necessidade ou não de ser ativado para formar o oxon, a estabilidade da ligação organofosforado-AChE e o fato de ter ocorrido "envelhecimento" da enzima fosforilada.

Após exposição local a vapores ou aerossóis ou após sua inalação, os efeitos oculares e respiratórios são geralmente os primeiros a aparecer. Os efeitos oculares consistem em miose acentuada, dor ocular, congestão conjuntival, diminuição da visão, espasmo ciliar e dor no supercílio. Com absorção sistêmica aguda, pode não haver miose evidente, devido à descarga simpática que ocorre em resposta à hipotensão. Além da rinorréia e da hiperemia das vias respiratórias superiores, os efeitos respiratórios consistem em sensação de "aperto" no tórax e respiração sibilante, causados pela combinação de broncoconstrição e aumento da secreção brônquica. Os sintomas gastrointestinais são os primeiros após a ingestão e incluem anorexia,

náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Com a absorção percutânea de líquido, as primeiras manifestações geralmente consistem em sudorese localizada e fasciculações musculares na vizinhança imediata. A intoxicação grave manifesta-se por extrema salivação, defecação e micção involuntárias, sudorese, lacrimejamento, ereção peniana, bradicardia e hipotensão.

As ações nicotínicas nas junções neuromusculares do músculo esquelético geralmente consistem em fadiga e fraqueza generalizada, contrações involuntárias, fasciculações dispersas e, por fim, fraqueza intensa e paralisia. A consequência mais grave consiste em paralisia dos músculos respiratórios.

O amplo espectro dos efeitos sobre o SNC inclui confusão, ataxia, fala arrastada, perda dos reflexos, respiração de Cheyne-Stokes, convulsões generalizadas, coma e paralisia respiratória central. As ações sobre os centros vasomotores e outros centros cardiovasculares na bulbo resultam em hipotensão.

O intervalo até a ocorrência de morte após uma única exposição aguda pode variar de menos de 5 min a quase 24 h, dependendo da dose, da via, do agente e de outros fatores. A causa da morte consiste primariamente em insuficiência respiratória, que costuma ser acompanhada de um componente cardiovascular secundário. As ações muscarínicas e nicotínicas periféricas, bem como as ações centrais, contribuem, todas elas, para a dificuldade respiratória; os efeitos incluem laringospasmo, broncoconstrição, aumento das secreções traqueobrônquicas e salivares, comprometimento do controle voluntário do diafragma e dos músculos intercostais e depressão respiratória central. A pressão arterial pode cair para níveis alarmantemente baixos e surgem irregularidades cardíacas. Em geral, esses efeitos são secundários à hipoxemia e, com frequência, são revertidos pela ventilação pulmonar assistida.

Os sintomas tardios que surgem depois de 1-4 dias, caracterizados por níveis sanguíneos baixos persistentes de colinesterase e fraqueza muscular intensa, são denominados *síndrome intermediária* (Marrs, 1993; DeBleeker *et al.*, 1992, 1995). Pode-se verificar também a ocorrência de neurotoxicidade tardia após intoxicação grave (*ver adiante*).

Diagnóstico e tratamento. O diagnóstico de intoxicação aguda e grave por anti-ChE é facilmente estabelecido com base na história de exposição e sinais e sintomas característicos. Em casos suspeitos de intoxicação aguda mais leve ou crônica, a determinação das atividades da ChE nos eritrócitos e no plasma geralmente estabelece o diagnóstico (Storm *et al.*, 2000). Apesar da considerável variação desses valores na população normal, eles habitualmente estão reduzidos abaixo da faixa normal antes do aparecimento dos sintomas.

O tratamento é específico e eficaz. A atropina em doses suficientes (*ver adiante*) antagoniza efetivamente as ações nos locais receptores muscarínicos, incluindo as secreções traqueobrônquicas e salivares aumentadas, a broncoconstrição, a bradicardia e, em grau moderado, as ações centrais e ganglionares periféricas. São necessárias doses maiores para obter concentrações apreciáveis de atropina no SNC. A atropina praticamente não exerce efeito algum o comprometimento neuromuscular periférico. Esta última ação dos agentes anti-ChE, bem como todos os outros efeitos periféricos, pode ser revertida pela *pralidoxima* (2-PAM), um reativador da colinesterase.

Na intoxicação moderada ou grave por agentes anti-ChE organofosforados, a dose recomendada de pralidoxima para adultos é de 1-2 g, administrada na forma de infusão intravenosa no prazo de 5 min. Se a fraqueza não for aliviada ou se houver recidiva depois de 20-60 min, pode-se repetir a dose. O tratamento precoce é muito importante para garantir que a oxima atinja a AChE fosforilada enquanto a última ainda pode ser reativada. Muitos dos alquilfosforados são extremamente lipossolúveis e, caso já tenha ocorrido distribuição extensa na gordura, a toxicidade irá persistir e os sintomas poderão sofrer recidiva após o tratamento inicial. Em alguns casos, pode ser necessário continuar o tratamento com atropina e pralidoxima durante várias semanas.

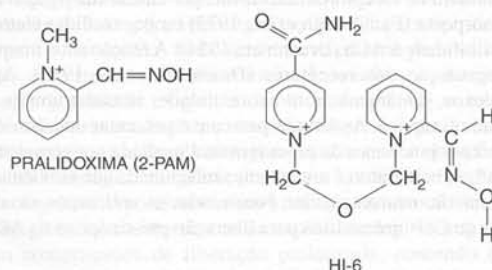
Além disso, as medidas de suporte gerais são importantes. Essas medidas incluem: (1) interrupção da exposição, com remoção do paciente ou aplicação de uma máscara de gás se a atmosfera ainda estiver contaminada, retirada e destruição das roupas contaminadas, lavagem abundante da pele e das mucosas contaminadas com água ou lavagem gástrica; (2) manutenção das vias respiratórias desobstruídas, incluindo aspiração endobrônquica; (3) respiração artificial, se necessário; (4) administração de oxigênio; (5) alívio das convulsões persistentes com diazepam (5-10 mg IV); e (6) tratamento do choque (Marrs, 1993; Bardin *et al.*, 1994).

A atropina deve ser administrada em doses suficientes para atravessar a barreira hematoencefálica. Após uma injeção inicial de 2-4 mg, administrada por via IV, se possível, ou, em vez disso, por via IM, devem-se administrar 2 mg a cada 5-10 min até o desaparecimento dos sintomas muscarínicos, caso reapareçam, ou até a observação de sinais de intoxicação pela atropina. Podem ser necessários mais de 200 mg no primeiro dia. A seguir, deve-se

manter um ligeiro grau de bloqueio atropínico durante até 48 h ou enquanto os sintomas forem evidentes. Embora os reativadores da AChE possam ser de grande benefício na terapia da intoxicação por anti-ChE (ver adiante), seu uso deve ser considerado como suplemento da administração de atropina.

Reativadores da colinesterase. Apesar de o local esterásico fosforilado da AChE sofrer regeneração hidrolítica numa velocidade lenta ou insignificante, Wilson (1951) constatou que os agentes nucleofílicos, como a hidroxilamina (NH_2OH), os ácidos hidroxâmicos ($\text{RCONH}-\text{OH}$) e as oximas ($\text{RCH}=\text{NOH}$), reativam a enzima mais rapidamente que a hidrólise espontânea. Wilson raciocinou que a reativação seletiva poderia ser alcançada por um nucleófilo dirigido para o local, onde a interação de um nitrogênio quaternário com o subsítio negativo do centro ativo colocaria o nucleófilo em estreita aposição com o fósforo. Esse objetivo foi alcançado em grau notável por Wilson e Ginsburg com o metilcloreto de piridina-2-aldoxima (pralidoxima; ver Fig. 8.2L e adiante); a reativação com esse composto ocorre a uma velocidade um milhão de vezes maior do que a obtida com a hidroxilamina. A oxima é orientada proximalmente para efetuar um ataque nucleofílico sobre o fósforo; forma-se uma fosforiloxima, deixando a enzima regenerada (Wilson, 1959).

Posteriormente, diversas oximas bis-quaternárias demonstraram ser ainda mais potentes como reativadores no envenenamento por inseticidas e gases de nervos (ver adiante); um exemplo é o HI-6, utilizado na Europa como antídoto. As estruturas da pralidoxima e do HI-6 são as seguintes:



A velocidade de reativação da AChE fosforilada por oximas depende de seu acesso à serina do centro ativo (Wong *et al.*, 2000). Além disso, certas AChE fosforiladas podem sofrer um processo bastante rápido de “envelhecimento”, de modo que, em poucos minutos ou horas, tornam-se completamente resistentes aos reativadores. O “envelhecimento” provavelmente se deve à perda de um grupo alcóxi, gerando uma monoalquil- ou monoalcoxilfosforil-AChE muito mais estável (Fleisher e Harris, 1965; ver Fig. 8.2K). Os compostos organofosforados que contêm grupos alcóxi terciários têm mais tendência a sofrer “envelhecimento” que os congêneres contendo os grupos alcóxi secundários ou primários (Aldridge, 1976). As oximas não são eficazes para antagonizar a intoxicação dos inibidores carbamatoiléster de hidrólise mais rápida e, como a própria pralidoxima tem atividade anti-ChE fraca, não são recomendadas para o tratamento da dosagem excessiva de neostigmina ou fisostigmina e estão contra-indicadas para o envenenamento por inseticidas carbamatoilantes, como o carbaril.

Farmacologia, toxicologia e processamento. A ação de reativação das oximas *in vivo* é mais acentuada na junção neuromuscular esquelética. Após uma dose de um composto organofosforado que resulta em bloqueio total da transmissão, a injeção intravenosa de uma oxima é capaz de restaurar a resposta à estimulação do nervo motor em poucos minutos. Os efeitos antidóticos são menos impressionantes nos locais efetores autônomos, e o grupo amônio quaternário restringe a entrada no SNC.

A pralidoxima e os compostos correlatos, quando administrados em altas doses, podem por si só causar bloqueio neuromuscular e inibição da AChE, ações mínimas nas doses recomendadas como

antídoto. Se a pralidoxima for injetada por via IV numa velocidade superior a 500 mg/min, pode causar fraqueza discreta, visão embaçada, diplopia, tonteira, cefaléia, náuseas e taquicardia.

As oximas como grupo são metabolizadas, em grande parte, pelo fígado, e os produtos de degradação são excretados pelo rim.

Neurotoxicidade tardia dos compostos organofosforados. Determinados agentes anti-ChE alquilorganofosforados contendo flúor (p. ex., DFP, mipafox) têm em comum com os triarilfosfatos – dos quais o exemplo clássico é o triortocresilfosfato (TOCP) – a propriedade de induzir neurotoxicidade tardia. Essa síndrome começou a receber ampla atenção após a demonstração de que o TOCP, um adjuvante do gengibre da Jamaica, foi responsável por um surto de milhares de casos de paralisia que ocorreram nos EUA durante a Lei Seca.

O quadro clínico é de polineuropatia grave, que surge vários dias após uma única exposição ao composto tóxico. Manifesta-se, a princípio, por distúrbios sensoriais leves, ataxia, fraqueza, fadiga e contrações musculares, redução dos reflexos tendíneos e hipersensibilidade à palpação. Nos casos graves, a fraqueza pode finalmente progredir para uma paralisia flácida completa que, no decorrer de semanas ou meses, é freqüentemente seguida de paralisia espástica, com exacerbação concomitante dos reflexos. Durante essas fases, os músculos exibem acentuada consunção. A recuperação pode levar vários anos e ser incompleta.

Como apenas determinados triarilfosfatos e alquilfosfatos contendo flúor têm maior propensão a causar a polineuropatia tardia induzida por organofosfatos (OPIDR, *organophosphate induced delayed polyneuropathy*), a toxicidade não depende da inibição da AChE ou de outras colinesterases. As evidências apontam para a inibição de uma esterase diferente, denominada *esterase neurotóxica*, como elemento ligado às lesões (Johnson, 1993). A enzima foi isolada, e seu gene, clonado. Sua especificidade de substrato é dirigida para ésteres hidrofóbicos, porém o seu substrato natural e a sua função permanecem desconhecidos (Glynn, 2000). Após exposição a longo prazo a organofosfatos, também são observadas miopatias experimentais que resultam em lesões necróticas generalizadas e alterações na citoes-trutura da placa terminal (Dettbarn, 1984; DeBleeker *et al.*, 1992).

USOS TERAPÊUTICOS

Embora os agentes anti-ChE tenham sido recomendados para o tratamento de uma ampla variedade de afecções envolvendo o sistema nervoso periférico, sua ampla aceitação foi estabelecida principalmente em quatro áreas: atonia do músculo liso do trato intestinal e da bexiga, glaucoma, miastenia *gravis* e interrupção dos efeitos de agentes bloqueadores neuromusculares competitivos (ver Cap. 9). Os inibidores da colinesterase de ação longa e hidrofóbicos são os únicos inibidores eficazes, ainda que limitados, no tratamento dos sintomas da demência da doença de Alzheimer. A fisostigmina, com sua duração de ação mais curta, mostra-se útil no tratamento da intoxicação por atropina e vários fármacos com efeitos colaterais anticolinérgicos (ver adiante), também estando indicada para o tratamento da ataxia de Friedreich ou outras ataxias hereditárias. O edrofônio pode ser utilizado para interromper ataques de taquicardia supraventricular paroxística.

Agentes terapêuticos disponíveis. Os compostos descritos aqui são aqueles comumente utilizados como agentes anti-ChE e reativadores da colinesterase nos EUA. Os preparados utilizados exclusivamente para fins oftalmológicos são descritos no Cap. 66. As doses convencionais e as vias de administração são fornecidas na discussão das aplicações terapêuticas desses agentes (ver adiante).

O salicilato de fisostigmina está disponível para injeção. A pomada oftálmica de sulfato de fisostigmina e a solução oftálmica de salicilato de fisostigmina também estão disponíveis. O brometo de piridostigmina está disponível para uso oral ou parenteral. O brometo de neostigmina é apresentado para uso oral. O metilsulfato de neostigmina é comercializado para injeção parenteral. O cloreto de ambenônio está disponível para uso oral. O cloreto de edrofônio é comercializado para injeção parenteral. A tacrina, o donepezil, a rivastigmina e a galantamina foram aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer.

O cloreto de pralidoxima é o único reativador da AChE atualmente disponível nos EUA, que pode ser obtido em formulação parenteral.

Íleo paralítico e atonia da bexiga. Para o tratamento de ambas as afecções, a neostigmina é geralmente o agente anti-ChE mais satisfatório. Os agentes parassimpáticos miméticos diretos, discutidos no Cap. 7, são empregados para os mesmos propósitos.

A neostigmina é utilizada para aliviar a distensão abdominal e a pseudo obstrução colônica aguda secundária a uma variedade de causas clínicas e cirúrgicas (Ponec *et al.*, 1999). A dose subcutânea habitual de metilsulfato de neostigmina para o íleo paralítico pós-operatório é de 0,5 mg, administrada conforme necessário. A atividade peristáltica começa 10-30 min após a administração parenteral, enquanto são necessárias 2-4 h após a administração oral de brometo de neostigmina (15-30 mg). Deve-se introduzir uma sonda retal para facilitar a expulsão de gases e pode ser necessário ajudar a evacuação com um pequeno enema baixo. O fármaco não deve ser administrado se houver obstrução intestinal ou vesical, na presença de peritonite, quando houver dúvida quanto à viabilidade do intestino ou a disfunção intestinal for secundária a doença inflamatória.

Quando a neostigmina é utilizada para o tratamento da atonia do músculo detrusor da bexiga, ocorre alívio da disúria pós-operatória e o intervalo de tempo entre a cirurgia e a micção espontânea é reduzido. O fármaco é utilizado na mesma dose e da mesma forma que no tratamento do íleo paralítico.

Glaucoma e outras indicações oftalmológicas. O glaucoma é um complexo mórbido que se caracteriza principalmente por aumento da pressão intra-ocular que, quando alta o suficiente e persistente, resulta em lesão do disco óptico na junção do nervo óptico com a retina. Pode ocorrer cegueira irreversível. Nos 3 tipos de glaucoma – primário, secundário e congênito –, os agentes anti-ChE são de grande valia no tratamento da categoria primária, bem como de determinadas categorias do tipo secundário (p. ex., glaucoma afático, após extração de catarata); o tipo congênito raramente responde a qualquer terapia, a não ser a cirurgia. O glaucoma primário é subdividido em tipos de ângulo fechado (congestivo agudo) e de ângulo aberto (simples, crônico), com base na configuração do ângulo da câmara anterior onde ocorre reabsorção do humor aquoso.

O glaucoma de ângulo fechado é quase sempre uma emergência clínica, em que os fármacos são essenciais para o controle do episódio agudo, enquanto a conduta a longo prazo é frequentemente cirúrgica (p. ex., iridectomia, periférica ou completa). Já o glaucoma de ângulo aberto tem início insidioso gradual e em geral não melhora com cirurgia; nesse tipo, o controle da pressão intra-ocular geralmente depende de terapia farmacológica contínua.

Como os agonistas colinérgicos e os inibidores da colinesterase também bloqueiam a acomodação e induzem miopia, esses agentes produzem turvação transitória da visão para longe e perda da visão na margem quando instilados no olho. Com a administração prolongada dos agonistas colinérgicos e agentes anti-ChE, o comprometimento da visão diminui. Todavia, outros agentes sem esses efeitos colaterais, como antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, análogos das prostaglandinas ou inibidores da anidrase carbônica, tornaram-se as principais terapias tópicas para o glaucoma de ângulo aberto (Alward, 1998; ver Cap. 66). O tratamento tópico com inibidores da colinesterase de ação longa, como o *ecotiofato*, resulta em sintomas característicos de inibição da colinesterase sistêmica. O tratamento com ecotiofato no glaucoma avançado pode estar associado à produção de cataratas (Alward, 1998).

Os agentes anti-ChE têm sido empregados localmente no tratamento de uma variedade de outras afecções oftalmológicas, incluindo esotropia de acomodação e miastenia *gravis* restrita aos músculos extra-oculares e das pálpebras. A síndrome de Adie (ou pupila tônica) resulta da disfunção do corpo ciliar, talvez devido a degeneração nervosa local. Constatou-se que a *fisostigmina* em baixas concentrações diminui a borramento visual e a dor associadas a essa condição. Os agentes anti-ChE de ação curta, alternados com um agente midríático, como a atropina, mostraram-se úteis para a ruptura de aderências entre a íris e a lente ou a córnea. (Ver um relato completo do uso de agentes na terapia ocular no Cap. 66).

Miastenia *gravis*. A miastenia *gravis* é uma doença neuromuscular caracterizada por fraqueza e acentuada fatigabilidade do músculo esquelético (ver Drachman, 1994); com frequência ocorrem exacerbações e remissões parciais. Jolly (1895) observou a semelhança entre os sintomas da miastenia *gravis* e do envenenamento de animais por curare e sugeriu que a *fisostigmina*, um agente então conhecido pela sua capacidade de antagonizar o curare,

poderia ter valor terapêutico. Passaram-se 40 anos antes de sua sugestão ser objeto de estudo clínico sistemático (Walker, 1934).

O defeito na miastenia *gravis* situa-se na transmissão sináptica, na junção neuromuscular. Quando um nervo motor no indivíduo normal é estimulado com 25 Hz, as respostas elétricas e mecânicas são bem mantidas. Existe uma margem adequada de segurança para a manutenção da transmissão neuromuscular. As respostas iniciais no paciente miastênico podem ser normais, porém diminuem rapidamente, o que explica a dificuldade em manter a atividade muscular voluntária por mais que curtos períodos.

A importância relativa dos defeitos pré-juncionais e pós-juncionais na miastenia *gravis* foi objeto de considerável polémica até Patrick e Lindstrom (1973) constatarem que coelhos imunizados com receptor nicotínico purificado de enguias elétricas desenvolviam lentamente fraqueza muscular e dificuldades respiratórias que se assemelhavam aos sintomas da miastenia *gravis*. Os coelhos também apresentavam respostas decrescentes após estimulação nervosa repetida, aumento da sensibilidade ao curare e melhora sintomática e eletrofisiológica da transmissão neuromuscular após a administração de agentes anti-ChE. Embora essa miastenia *gravis* alérgica experimental e a doença de ocorrência natural sejam um pouco diferentes, esse modelo animal estimulou uma intensa investigação sobre a possibilidade de a doença natural representar uma resposta auto-imune dirigida para o receptor de ACh. Foram identificados anticorpos anti-receptor em paciente com miastenia *gravis* (Almon *et al.*, 1974). Hoje, os anticorpos que se ligam aos receptores podem ser detectados no soro de 90% dos pacientes com a doença, apesar de a condição clínica do paciente não exibir uma correlação precisa com os títulos de anticorpos (Drachman *et al.*, 1982; Drachman, 1994; Lindstrom, 2000).

O quadro que surge é o de que a miastenia *gravis* é causada por uma resposta auto-imune primariamente contra o receptor de ACh na placa terminal pós-juncional. Os anticorpos, que também estão presentes no plasma, reduzem o número de receptores detectáveis por ensaios de ligação à α -neurotoxina de serpente (Fambrough *et al.*, 1973) ou por medidas eletrofisiológicas da sensibilidade à ACh (Drachman, 1994). A reação auto-imune potencializa a degradação dos receptores (Drachman *et al.*, 1982). Aparecem imunocomplexos, juntamente com anormalidades ultra-estruturais pronunciadas na fenda sináptica. As últimas parecem representar uma consequência da lise das pregas juncionais da placa terminal mediada por complemento. A síndrome de Lambert-Eaton é uma doença relacionada que também compromete a transmissão neuromuscular. Nesse caso, os anticorpos são dirigidos contra canais de Ca^{2+} necessários para liberação pré-sináptica da ACh (Lang *et al.*, 1998).

Num subgrupo de cerca de 10% de pacientes que manifestam uma síndrome miastênica, a fraqueza muscular tem uma base mais congênita que auto-imune. A caracterização das bases bioquímicas e genéticas do distúrbio congênito demonstrou a ocorrência de mutações no receptor da acetilcolina que afetam a ligação do ligante e a cinética de abertura dos canais (Engel *et al.*, 1998). Outras mutações ocorrem como deficiência na forma de acetilcolinesterase que contém a unidade de cauda semelhante ao colágeno (Ohno *et al.*, 2000). Conforme esperado, após a administração de agentes anti-ChE (ver adiante), não se observa nenhuma melhora subjetiva na maioria dos pacientes com miastenia congênita.

Diagnóstico. Embora o diagnóstico de miastenia *gravis* auto-imune geralmente possa ser estabelecido com base na história e nos sinais e sintomas, sua diferenciação de determinadas doenças neurológicas, infecciosas, endócrinas, congênitas, neoplásicas e neuromusculares degenerativas representam um desafio. Todavia, a miastenia *gravis* é a única afecção na qual as deficiências já citadas podem melhorar drasticamente com medicação anti-ChE. O teste do edrofônio para avaliação de possível miastenia *gravis* é efetuado mediante uma rápida injeção intravenosa de 2 mg de cloreto de edrofônio, seguida, em 45 s, de outra dose de 8 mg se a primeira não tiver efeito; a resposta positiva consiste numa breve melhora da força, não acompanhada de fasciculação lingual (que ocorre geralmente em pacientes não-miastênicos).

A administração de uma dose excessiva de agente anti-ChE resulta em crise colinérgica, condição que se caracteriza por fraqueza em consequência da despolarização generalizada da placa terminal motora; outras características resultam da estimulação excessiva dos receptores muscarínicos. A fraqueza decorrente do bloqueio de despolarização pode assemelhar-se à fraqueza miastênica, que se manifesta quando a medicação anti-ChE é insuficiente. A diferenciação tem importância prática óbvia, visto que a primeira é tratada pela suspensão do agente anti-ChE, e a segunda, pela sua adminis-

tração. Quando o teste do edrofônio é efetuado com cuidado, limitando a dose a 2 mg e com disponibilidade imediata de recursos para reanimação respiratória, a ocorrência de uma diminuição adicional da força indica uma crise colinérgica, enquanto uma melhora significa fraqueza miastênica. Caso ocorra uma reação muscarínica intensa, deve-se administrar imediatamente sulfato de atropina, 0,4-0,6 mg ou mais IV (para maiores detalhes, ver Osserman *et al.*, 1972; Drachman, 1994). A detecção de anticorpos anti-receptor em biópsias de músculo ou no plasma é hoje amplamente utilizada para confirmar o diagnóstico.

Tratamento. A piridostigmina, a neostigmina e o ambenônio são os agentes anti-ChE habituais utilizados no tratamento sintomático da miastenia *gravis*. Todos podem aumentar a resposta do músculo miastênico a impulsos nervosos repetitivos, primariamente pela preservação da ACh endógena; com uma liberação equivalente de ACh, os receptores numa área de corte transversal maior da placa terminal ficam, então, presumivelmente expostos a concentrações de ACh suficientes para a abertura dos canais e a produção de um potencial de placa terminal pós-sináptico.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de miastenia *gravis*, é possível determinar empiricamente a dose oral única ideal de um agente anti-ChE. São efetuados registros em condições basais para a força de preensão da mão, capacidade vital e diversos sinais e sintomas que refletem a força de vários grupos musculares. A seguir, o paciente recebe uma dose oral de piridostigmina (30-60 mg), neostigmina (7,5-15 mg), ou ambenônio (2,5-5 mg). A melhora da força muscular e as alterações em outros sinais e sintomas são observadas a intervalos frequentes até ocorrer um retorno ao estado basal. Depois de uma hora ou mais no estado basal, o fármaco é novamente administrado numa dose aumentada, de uma a uma vez e meia a quantidade inicial, repetindo-se as mesmas observações. Essa sequência é mantida, com incrementos crescentes de metade da dose inicial, até se obter uma resposta ótima.

A duração de ação desses fármacos é tal que o intervalo necessário entre as doses orais para manter um nível razoavelmente constante de força é habitualmente de 2-4 h para a neostigmina, de 3-6 h para a piridostigmina ou de 3-8 h para o ambenônio. Todavia, a dose necessária pode variar de um dia para outro, e o estresse físico ou emocional, as infecções intercorrentes e a menstruação geralmente exigem aumento na frequência ou no volume da dose. Além disso, exacerbações e remissões imprevisíveis do estado miastênico podem exigir um ajuste da dose para mais ou para menos. Embora todos os pacientes com miastenia *gravis* devam ser examinados por um médico a intervalos regulares, é possível ensinar à maioria como modificar seus esquemas posológicos, de acordo com as necessidades. A piridostigmina é disponível em comprimidos de liberação prolongada, contendo um total de 180 mg, dos quais 60 mg são liberados imediatamente e 120 mg no decorrer de várias horas; esse preparado é valioso para manter pacientes por períodos de 6-8 h, porém deve ser reservado para uso noturno. Os efeitos colaterais muscarínicos, cardiovasculares e gastrointestinais dos agentes anti-ChE geralmente podem ser controlados com atropina ou outros agentes anticolinérgicos (ver Cap. 7). Todavia, esses agentes anticolinérgicos mascaram muitos efeitos colaterais de uma dose excessiva de um agente anticolinesterásico. Na maioria dos pacientes, verifica-se finalmente o desenvolvimento de tolerância aos efeitos muscarínicos, de modo que não é necessário recorrer a medicação anticolinérgica. Diversos fármacos, incluindo agentes curariformes e determinados antibióticos e anestésicos gerais, interferem na transmissão neuromuscular (ver Cap. 9); sua administração a pacientes com miastenia *gravis* é perigosa sem ajuste apropriado da dose de anti-ChE e outras precauções pertinentes.

Outras medidas terapêuticas devem ser consideradas como elementos essenciais no tratamento dessa doença. Estudos controlados revelaram que os corticosteróides promovem melhora clínica em alta porcentagem de pacientes. Todavia, quando o tratamento com esteróides é mantido por períodos prolongados, pode-se verificar elevada incidência de efeitos colaterais (ver Cap. 60). A redução gradual das doses de manutenção e os esquemas de esteróides de ação curta em dias alternados são utilizados para minimizar os efeitos colaterais. A instituição do tratamento com esteróides aumenta a fraqueza muscular. Todavia, à medida que o paciente melhora com a administração contínua de esteróides, é possível reduzir as doses de agentes anti-ChE (Drachman, 1994). Outros agentes imunossuppressores, como azatioprina e ciclosporina, também se mostraram benéficos nos casos mais avançados.

A timectomia deve ser considerada na miastenia associada a timoma ou quando a doença não é adequadamente controlada por agentes anti-ChE e esteróides. Os riscos e benefícios relativos do procedimento cirúrgico em comparação com o tratamento com agentes anti-ChE e corticosteróides exi-

gem cuidadosa avaliação em cada caso. Como o timo contém células mióides com receptores nicotínicos (Schluep *et al.*, 1987) e um grupo predominante de pacientes apresenta anormalidades tímicas, é possível que o timo seja responsável pela patogenia inicial. O timo também é a fonte de células T auxiliares auto-reativas. Todavia, a presença do timo não é necessária para perpetuação da condição.

Em consonância com a suposta etiologia auto-imune da miastenia *gravis*, a plasmáfereze e a imunoterapia já proporcionaram resultados benéficos em pacientes que permaneciam incapacitados apesar da timectomia e do tratamento com esteróides e agentes anti-ChE (Drachman, 1994, 1996). A melhora observada na força muscular correlaciona-se com a redução do título de anticorpos dirigidos contra o receptor colinérgico nicotínico.

Profilaxia no envenenamento por inibidores da colinesterase. Estudos realizados em animais experimentais demonstraram que o tratamento prévio com piridostigmina diminui a incapacitação e a mortalidade associadas ao envenenamento pelo "agente de nervos", particularmente agentes como o soman, que sofrem rápido envelhecimento. A primeira administração em larga escala de piridostigmina a seres humanos ocorreu em 1990, antecipando um possível ataque com o agente de nervos no Golfo Pérsico. Com uma dose oral de 30 mg a cada 8 h, a incidência de efeitos colaterais foi de cerca de 1%, porém menos de 0,1% dos indivíduos apresentou uma resposta suficiente para justificar a interrupção do fármaco durante a ação militar (Keeler *et al.*, 1991). O acompanhamento a longo prazo indica que os veteranos da campanha do Golfo Pérsico que receberam piridostigmina apresentaram baixa incidência de uma síndrome neurológica, atualmente denominada *síndrome da Guerra do Golfo Pérsico*. Caracteriza-se por comprometimento da cognição, ataxia, confusão, mioneuropatia, adenopatia, fraqueza e incontinência (Haley *et al.*, 1997; The Iowa Persian Gulf Study Group, 1997). Apesar de a piridostigmina ter sido implicada por alguns como agente causal, a ausência de neuropatias semelhantes em pacientes miastênicos tratados com piridostigmina indica com muito mais probabilidade a contribuição de uma combinação de agentes nessa síndrome persistente, incluindo organofosfatos de combustão e repelentes contra insetos, além da piridostigmina. Também é difícil diferenciar a toxicidade química residual do estresse pós-traumático sofrido após o combate.

Intoxicação por agentes anticolinérgicos. Além da atropina e de outros agentes muscarínicos, muitos outros fármacos, como as fenotiazinas, os antihistamínicos e antidepressivos tricíclicos, exibem atividade anticolinérgica central, bem como periférica. A fisostigmina é potencialmente útil na reversão da síndrome anticolinérgica central produzida por dose excessiva ou por uma reação incomum a esses fármacos (Nilsson, 1982). A eficácia da fisostigmina na reversão dos efeitos anticolinérgicos desses fármacos foi claramente documentada. Entretanto, outros efeitos tóxicos dos antidepressivos tricíclicos e das fenotiazinas (ver Caps. 19 e 20), como déficits da condução intraventricular e arritmias ventriculares, não são revertidos pela fisostigmina. Além disso, a fisostigmina pode precipitar convulsões; por conseguinte, seu benefício potencial habitualmente pequeno deve ser avaliado contra esse risco. A dose intravenosa ou intramuscular inicial de fisostigmina é de 2 mg, com doses adicionais se houver necessidade. A fisostigmina, uma amina terciária, atravessa a barreira hematoencefálica, em contraste com os agentes anti-ChE quaternários. O uso de agentes anti-ChE para reverter os efeitos de bloqueadores neuromusculares competitivos é discutido no Cap. 9.

Doença de Alzheimer. Em pacientes com demência progressiva do tipo Alzheimer, foi observada uma deficiência de neurônios colinérgicos intactos, particularmente daqueles que se estendem de áreas subcorticais, como o núcleo basal de Maynert (Markesbery, 1998). Seguindo uma base racional semelhante àquela utilizada em outras doenças degenerativas do SNC (ver Cap. 22), foi investigada uma terapia para aumentar as concentrações de neurotransmissores colinérgicos no sistema nervoso central (Mayeux e Sano, 1999). Em 1993, o FDA aprovou a *tacrina* (tetraidroaminoacridina) para uso na doença de Alzheimer leve a moderada; entretanto, a eficácia desse fármaco é limitada por uma alta incidência de hepatotoxicidade e anormalidades das provas de função hepática. Cerca de 30% dos pacientes que recebem baixas doses de tacrina apresentam, em 3 meses, um aumento de 3 vezes nos níveis de alanina aminotransferase com relação aos valores normais; com a interrupção do fármaco, os valores de função hepática normalizam-se em 90% dos pacientes. Outros efeitos colaterais são típicos dos inibidores da acetilcolinesterase.

Mais recentemente, o *donepezil* foi aprovado para uso clínico. Dispõe-se de dados de eficácia de múltiplos ensaios clínicos, cuja maioria envolve várias centenas de pacientes (Dooley e Lamb, 2000). Com doses orais de

5-10 mg/dia, constatou-se melhora da cognição e da função clínica global nos intervalos de 21-81 semanas. Em estudos a longo prazo, o fármaco retardou a progressão sintomática da doença por períodos de até 55 semanas. Os efeitos colaterais são atribuíveis, em grande parte, à estimulação colinérgica excessiva, sendo náuseas, diarreia e vômitos os mais frequentemente relatados. O donepezil é bem tolerado em doses únicas diárias. Em geral, são administradas doses de 5 mg à noite, durante 4-6 semanas. Se essa dose for bem tolerada, pode ser aumentada para 10 mg/dia.

A *rivastigmina*, um inibidor carbamatoilante de ação longa, foi recentemente aprovada para uso nos EUA e na Europa. Apesar do menor número de estudos conduzidos com esse fármaco, a eficácia, a tolerabilidade e os efeitos colaterais da *rivastigmina* assemelham-se aos do donepezil (Corey-Bloom

et al., 1998; Giacobini, 2000). A *epistigmina*, que também é um inibidor carbamatoilante, esteve associada a efeitos hematológicos adversos em 2 estudos, levando à interrupção dos ensaios clínicos. A *galantamina* é outro inibidor da AChE recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento da doença de Alzheimer, tendo um perfil de efeitos colaterais semelhante ao observado com o donepezil e a *rivastigmina*.

As estratégias terapêuticas com relação a novos compostos visam maximizar a relação entre a inibição da colinesterase central e periférica e o uso de inibidores da colinesterase em combinação com agonistas e antagonistas colinérgicos seletivos. A terapia de combinação com agentes desenvolvidos para retardar a progressão da doença degenerativa também está sendo considerada.

BIBLIOGRAFIA

- Almon, R.R., Andrew, C.G., and Appel, S.H. Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of α -bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science*, **1974**, *186*:55-57.
- Argyll-Robertson, D. The Calabar bean as a new agent in ophthalmic practice. *Edinb. Med. J.*, **1863**, *8*:815-820.
- Bourne, Y., Marchot, P., and Taylor, P. Acetylcholinesterase inhibition by fasciculon: crystal structure of the complex. *Cell*, **1995**, *83*:493-506.
- Christison, R. On the properties of the ordeal bean of Old Calabar. *Mon. J. Med. (Lond.)*, **1855**, *20*:193-204.
- Cohan, S.L., Pohlmann, J.L.W., Mikszewski, J., and O'Doherty, D.S. The pharmacokinetics of pyridostigmine. *Neurology*, **1976**, *26*:536-539.
- Corey-Bloom, J., Anand, R., and Veach, J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Psychopharmacol.*, **1998**, *1*:55-65.
- Cummings, J.L., Cyrus, P.A., and Bieber, F. Metrifonate treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Neurology*, **1999**, *50*:1214-1221.
- Cygler, M., Schrag, J., Sussman, J.L., Harel, M., Silman, I., Gentry, M.K., and Doctor, B.P. Relationship between sequence conservation and three dimensional structure in a large family of esterases, lipases and related proteins. *Protein Sci.*, **1993**, *2*:366-382.
- Drachman, D.B., Adams, R.N., Josifek, L.F., and Self, S.G. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.*, **1982**, *307*:769-775.
- Fambrough, D.M., Drachman, D.B., and Satyamurti, S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science*, **1973**, *182*:293-295.
- Fleisher, J.H., and Harris, L.W. Dealkylation as a mechanism for aging of cholinesterase after poisoning with pinacolyl methylphosphonofluoridate. *Biochem. Pharmacol.*, **1965**, *14*:641-650.
- Fraser, T.R. On the characters, actions and therapeutic uses of the ordeal bean of Calabar (*Physostigma venenosum*, Balfour). *Edinb. Med. J.*, **1863**, *9*:36-56, 123-132, 235-248.
- Furlong, C.E., Li, W.F., Richter, R.J., Shih, D.M., Lusis, A.J., Alleva, E., and Costa, L.G. Genetic and temporal determinants of pesticide sensitivity: role of paroxonase (PON1). *Neurotoxicology*, **2000**, *21*:91-100.
- Haley, R.W., Kurt, T.L., and Hom, J. Is there a Gulf War syndrome? *JAMA*, **1997**, *277*:215-222.
- The Iowa Persian Gulf Study Group. Self-reported illness and health status among Gulf War veterans. *JAMA*, **1997**, *277*:238-245.
- Jolly, F. Pseudoparalysis myasthenica. *Neurol. Zentralbl.*, **1895**, *14*:34.
- Keeler, J.R., Hurst, C.G., and Dunn, M.A. Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *JAMA*, **1991**, *266*:693-695.
- Lockridge, O., Bartels, C.F., Vaughan, T.A., Wong, C.K., Norton, S.E., and Johnson, L.L. Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J. Biol. Chem.*, **1987**, *262*:549-557.
- Lockridge, O., and Masson, P. Pesticides and susceptible populations: People with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology*, **2000**, *21*:113-126.
- McCombie, H., and Saunders, B.C. Alkyl fluorophosphonates: preparation and physiological properties. *Nature*, **1946**, *157*:287-289.
- Nilsson, E. Physostigmine treatment in various drug-induced intoxications. *Ann. Clin. Res.*, **1982**, *14*:165-172.
- Nozaki, H., and Aikawa, N. Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet*, **1995**, *346*:1446-1447.
- Office of Pesticide Programs, Environmental Protection Agency. Available at: www.epa.gov/pesticides/op/. Accessed: Nov. 23, 1999.
- Padilla, S., Buzzard, J., and Moser, V.C. Comparison of the role of esterases in the differential age-related sensitivity to chlorpyrifos and methamidophos. *Neurotoxicology*, **2000**, *21*:49-56.
- Patrick, J., and Lindstrom, J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, **1973**, *180*:871-872.
- Ponec, R.J., Saunders, M.D., and Kimmey, M.B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudoobstruction. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, *341*:137-141.
- Schlup, M., Wilcox, N., Vincent, A., Dhoot, G.K., and Newson-Davis, J. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Ann. Neurol.*, **1987**, *22*:212-222.
- Schumacher, M., Camp, S., Maulet, Y., Newton, M., MacPhee-Quigley, K., Taylor, S.S., Friedmann, T., and Taylor, P. Primary structure of *Torpedo californica* acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature*, **1986**, *319*:407-409.
- Stedman, E. III. Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action. Part II. The mitotic activity of urethanes derived from the isomeric hydroxybenzylidimethylamines. *Biochem. J.*, **1929a**, *23*:17-24.
- Stedman, E. Chemical constitution and mitotic action. *Am. J. Physiol.*, **1929b**, *90*:528-529.
- Sussman, J.L., Harel, M., Frolow, F., Oefner, C., Goldman, A., Toker, L., and Silman, I. Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*, **1991**, *253*:872-879.
- Walker, M.B. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet*, **1934**, *1*:1200-1201.
- Wilson, I.B. Acetylcholinesterase. XI. Reversibility of tetraethyl pyrophosphate inhibition. *J. Biol. Chem.*, **1951**, *190*:111-117.
- Wong, L., Radic, Z., Bruggemann, R.J., Hosea, N., Berman, H.A., and Taylor, P. Mechanism of oxime reactivation of acetylcholinesterase analyzed by chirality and mutagenesis. *Biochemistry*, **2000**, *39*:5750-5757.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Aldridge, W.N. Survey of major points of interest about reactions of cholinesterases. *Croat. Chem. Acta*, **1976**, *47*:225-233.
- Alward, W.L.M. Medical management of glaucoma. *N. Engl. J. Med.*, **1998**, *339*:1298-1307.
- Bardin, P.G., van Eeden, S.F., Moolman, J.A., Foden, A.P., and Joubert, J.R. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch. Intern. Med.*, **1994**, *154*:1433-1441.
- Baron, R.L. Carbamate insecticides. In: *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 3. (Hayes, W.J., Jr., and Laws, E.R., Jr., eds.) San Diego, CA, Academic Press, **1991**, pp. 1125-1190.
- Costa, L.G., Galli, C.L., and Murphy, S.D. (eds.) *Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical, and Regulatory Perspectives*. NATO Advanced Study Institute Series H. Vol. 13. Berlin, Springer-Verlag, **1987**.
- De Bleecker, J.L. The intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *J. Toxicol.*, **1995**, *33*:683-686.
- De Bleecker, J.L., De Reuck, J.L., and Willems, J.L. Neurological aspects of organophosphate poisoning. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **1992**, *94*:93-103.

- Dettbarn, W.D. Pesticide induced muscle necrosis: mechanisms and prevention. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **1984**, *4*:S18-S26.
- Dooley, M., and Lamb, H.M. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, **2000**, *16*:199-226.
- Drachman, D.B. Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.*, **1994**, *330*:1797-1810.
- Drachman, D.B. Immunotherapy in neuromuscular disorders: current and future strategies. *Muscle Nerve*, **1996**, *19*:1239-1251.
- Ecobichon, D.J. Carbamates. In, *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, 2nd ed. (Spencer, P.S., and Schauburg, H.H., eds.). New York, Oxford University Press, **2000**.
- Engel, A.G., Ohno, K., Milone, M., and Sine, S.M. Congenital myasthenic syndromes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1998**, *841*:140-156.
- Froede, H.C., and Wilson, I.B. Acetylcholinesterase. In, *The Enzymes*. Vol. 5. (Boyer, P.D., ed.) New York, Academic Press, Inc., **1971**, pp. 87-114.
- Gallo, M.A., and Lawryk, N.J. Organic phosphorus pesticides. In, *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 2. (Hayes, W.J., Jr., and Laws, E.R., Jr., eds.) San Diego, Academic Press, **1991**, pp. 917-1123.
- Giacobini, E. Cholinesterase inhibitors: from the Calabar bean to Alzheimer's therapy. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 181-227.
- Glynn, P. Neural development and neurodegeneration: two faces of neuropathy target esterase. *Prog. Neurobiol.*, **2000**, *61*:61-74.
- Holmstedt, B. The ordeal bean of Old Calabar: the pageant of *Physostigma venenosum* in medicine. In, *Plants in the Development of Modern Medicine*. (Swain, T., ed.) Cambridge, MA, Harvard University Press, **1972**, pp. 303-360.
- Johnson, M.K. Symposium introduction: retrospect and prospects for neuropathy target esterase (NTE) and the delayed polyneuropathy (OPIDP) induced by some organophosphorus esters. *Chem. Biol. Interact.*, **1993**, *87*:339-346.
- Karczmar, A.G. History of the research with anticholinesterase agents. In, *Anticholinesterase Agents*. Vol. 1. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Sect. 13. (Karczmar, A.G., ed.) Oxford, Pergamon Press, Ltd., **1970**, pp. 1-44.
- La Du, B.N., Aviran, M., Billecke, S., Navab, M., Primo-Parmo, S., Sorenson, R.C., and Standiford, T.J. On the physiological roles of the paroxonases. *Chem. Biol. Interact.*, **1999**, *119-120*:379-388.
- Landrigan, P.J., Claudio, L., and McConnell, R. Pesticides. In, *Environmental Toxicants: Human Exposures and Their Health Effects*. (Lippman, M., ed.) New York, Wiley, **2000**, pp. 725-739.
- Lang, B., Waterman, S., Pinto, A., Jones, D., Moss, S., Boot, J., Brust, P., Williams, M., Stauderman, K., Harpold, M., Motomura, M., Moll, J., Vincent, A., and Newsom-Davis, J. The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1998**, *841*:596-605.
- Lindstrom, J.M. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve*, **2000**, *23*:453-477.
- Markesbery, W.R. (ed.) *Neuropathology of Dementing Disorders*. London, Arnold, **1998**.
- Marrs, T.C. Organophosphate poisoning. *Pharmacol. Ther.*, **1993**, *58*:51-66.
- Massoulié, J. Molecular forms and anchoring of acetylcholinesterase. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 81-103.
- Mayeux, R., and Sano, M. Treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, *341*:1670-1679.
- Ohno, K., Engle, A.G., Brengman, B.S., Shen, X-M, Heidenreich, F., Vincent, A., Milone, M., Tan, E., Demirci, M., Walsh, P., Nakano, S., and Akiyuchi, I. The spectrum of mutations causing end plate acetylcholinesterase deficiency. *Ann. Neurol.*, **2000**, *47*:162-170.
- Osserman, K.E., Foldes, F.F., and Jenkins, G. Myasthenia gravis. In, *Neuromuscular Blocking and Stimulating Agents*. Vol. 11. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 14. (Cheymol, J., ed.) Oxford, Pergamon Press, Ltd., **1972**, pp. 561-618.
- Reiner, E., and Radić, Z. Mechanism of action of cholinesterase inhibitors. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 103-120.
- Rosenberry, T.L. Acetylcholinesterase. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, **1975**, *43*:103-218.
- Schrader, G. *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage von Organischen Fluorund Phosphorverbindungen*. Monographie No. 62. Weinheim, Verlag Chemie, **1952**.
- Silman, I., and Sussman, J.L. Structural studies on acetylcholinesterase. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 9-26.
- Storm, J.E., Rozman, K.K., and Doull, J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology*, **2000**, *150*:1-29.
- Taylor, P., Luo, Z.D., and Camp, S. The genes encoding the cholinesterases: structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini, E., ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 63-80.
- Taylor, P., and Radić, Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1994**, *34*:281-320.
- Wilson, I.B. Molecular complementarity and antidotes for alkyl phosphate poisoning. *Fed. Proc.*, **1959**, *18*:752-758.

AGENTES QUE ATUAM NA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E NOS GÂNGLIOS AUTÔNOMOS

Palmer Taylor

O receptor de acetilcolina nicotínico medeia a neurotransmissão na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos periféricos; no sistema nervoso central, controla, em grande parte, a liberação de neurotransmissores de locais pré-sinápticos. Neste capítulo, focalizamos os agonistas e antagonistas no nível do receptor de acetilcolina nicotínico e sua utilidade clínica na junção neuromuscular ou nos gânglios autônomos. O texto começa com uma visão geral dos progressos atuais na elucidação da estrutura e da função do receptor de acetilcolina nicotínico e seus subtipos. São utilizados diversos agentes bloqueadores neuromusculares com mecanismos variáveis de bloqueio e propriedades farmacocinéticas para proporcionar relaxamento muscular durante anestesia (ver também Cap. 14). A nicotina estimula transitoriamente os receptores nicotínicos presentes nos gânglios, porém é mais conhecida pelas suas propriedades aditivas que decorrem de suas ações pré-sinápticas que influenciam a liberação de neurotransmissores no cérebro (ver Cap. 24). O uso de agentes bloqueadores ganglionares para o controle da hipertensão foi superado por fármacos mais apropriados (ver Cap. 33), apesar de constituírem, algumas vezes, alternativas úteis quando outros agentes não conseguem controlar a pressão arterial em situações potencialmente fatais (p. ex., no caso de aneurisma aórtico dissecante agudo) e cirurgias, quando é necessária uma hipotensão controlada.

Diversos fármacos têm como principal ação a interrupção ou a simulação da transmissão do impulso nervoso na junção neuromuscular do músculo esquelético e/ou gânglios autônomos. Esses agentes podem ser classificados em conjunto, visto que interagem com uma família comum de receptores denominados receptores de acetilcolina nicotínicos (também comumente denominados colinérgicos nicotínicos), uma vez que são estimulados tanto pelo neurotransmissor acetilcolina (ACh) quanto pelo alcalóide nicotina. Existem subtipos distintos de receptores nicotínicos na junção neuromuscular e nos gânglios, e vários agentes farmacológicos que atuam nesses receptores são capazes de discriminá-los. Os agentes bloqueadores neuromusculares distinguem-se pelo fato de causarem ou não despolarização da placa motora terminal e, por esse motivo, são classificados como agentes competitivos (estabilizadores), dos quais o *curare* é o exemplo clássico, ou como agentes despolarizantes, como a *succinilcolina*. Os agentes competitivos e despolarizantes são amplamente empregados para se obter relaxamento muscular durante anestesia. Os agentes ganglionares atuam mediante estimulação ou bloqueio dos receptores nicotínicos no neurônio pós-ganglionar.

O RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO

O conceito de receptor de acetilcolina nicotínico, ao qual a ACh se combina para iniciar o potencial de placa terminal (PPT) no

músculo ou um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) no nervo, é fornecido no Cap. 6. Os estudos clássicos das ações do *curare* e da nicotina transformaram esse receptor farmacológico no protótipo há mais de um século. Tirando proveito de estruturas especializadas que evoluíram para mediar ou bloquear a neurotransmissão colinérgica, foi possível isolar e caracterizar, no decorrer dos últimos 30 anos, os receptores nicotínicos periféricos e, a seguir, centrais. Tais realizações representam marcos no desenvolvimento da farmacologia molecular.

Os órgãos elétricos das espécies aquáticas de *Electrophorus* e, especialmente, do *Torpedo* proporcionam fontes ricas de receptores nicotínicos. O órgão elétrico é embriologicamente derivado do tecido mióide; entretanto, ao contrário do músculo esquelético, uma fração significativa (30-40%) da superfície da membrana é passível de excitação e contém receptores colinérgicos. No músculo esquelético dos vertebrados, as placas motoras terminais ocupam 0,1% ou menos da superfície celular. A descoberta de um antagonismo aparentemente irreversível da transmissão neuromuscular por toxinas α de peçonhas do elapídeo *Bungarus multicinctus* (Chang e Lee, 1963) ou de variedades da cobra *Naja naja* forneceu marcadores apropriados para a identificação do receptor. As toxinas α consistem em peptídios com massa molecular de cerca de 7.000 daltons. A interação de toxinas marcadas com radioisótopos com receptor foi inicialmente aplicada a um ensaio para a identificação do receptor colinérgico isolado *in vitro* por Changeux e colaboradores, em 1970 (ver Changeux e Edelstein, 1998). As toxinas α exibem afinidades extremamente altas e taxas de dissociação lentas do receptor, embora a interação não seja covalente. *In situ* e *in vitro*, seu comportamento assemelha-se àquele esperado de um antagonista de alta afinidade. Como a neurotransmissão colinérgica medeia a atividade motora em vertebrados e mamíferos marinhos, surgiram, evolutivamente, numerosas toxinas peptídicas, terpinóides e alcalóides que bloqueiam os receptores nicotínicos para potencializar a predação ou proteger espécies vegetais e animais da predação (Taylor *et al.*, 2000).

A purificação do receptor de *Torpedo* acabou levando ao isolamento de DNA complementares (cDNA), que codificam cada uma das subunidades. Por sua vez, esses cDNA permitiram a clonagem de genes que codificam as múltiplas subunidades receptoras dos neurônios e músculos de mamíferos (Numa *et al.*, 1983). Ao expressar simultaneamente os genes que codificam as subunidades individuais de sistemas celulares em diversas permutações e medir a ligação e os eventos eletrofisiológicos que resultam da ativação por agonistas, os pesquisadores foram capazes de correlacionar as propriedades funcionais com detalhes da estrutura primária dos subtipos de receptores (Lindstrom, 2000; Karlin e Akabas, 1995; Paterson e Nordberg, 2000).

Estrutura do receptor nicotínico. O receptor nicotínico do órgão elétrico e do músculo esquelético dos vertebrados é um pentâmero composto de 4 subunidades distintas (α , β , γ , δ) na proporção estequiométrica de 2:1:1:1, respectivamente. Nas placas terminais musculares invadidas maduras, a subunidade γ é substituída pela ϵ , uma subunidade estreitamente relacionada. As subunidades individuais são cerca de 40% idênticas nas suas seqüências de aminoácidos, sugerindo que se originaram de um gene primordial comum (Numa *et al.*, 1983).

O receptor nicotínico tornou-se o protótipo para outros canais iônicos regulados por ligantes, que incluem os receptores dos aminoácidos inibitórios (ácido γ -aminobutírico e glicina) e certos receptores de serotonina (5-HT₃). A família de canais iônicos regulados por ligantes é constituída por pentâmeros de subunidades homólogas, tendo cada um deles massa molecular de 40.000 a 60.000 daltons. Os 210 resíduos aminoterminais constituem praticamente todo o domínio extracelular, seguido de 4 domínios que atravessam a membrana, em que a região entre o terceiro e o quarto domínios forma a maior parte do componente citoplasmático (Fig. 9.1).

Cada uma das subunidades dentro do receptor de acetilcolina nicotínico tem uma exposição extracelular e outra intracelular na membrana pós-sináptica. As 5 subunidades estão dispostas de modo a circunscrever um canal de localização interna semelhante às pétalas de um lírio (Unwin, 1993; Karlin e Akabas, 1995; Changeux e Edelstein, 1998). O receptor é uma molécula assimétrica (14 nm x 8 nm) de 250.000 daltons, com a maior parte do domínio que não atravessa a membrana situada na superfície extracelular. Nas áreas juncionais (i. e., a placa motora terminal no músculo esquelético e a superfície ventral do órgão elétrico), o receptor está presente em altas

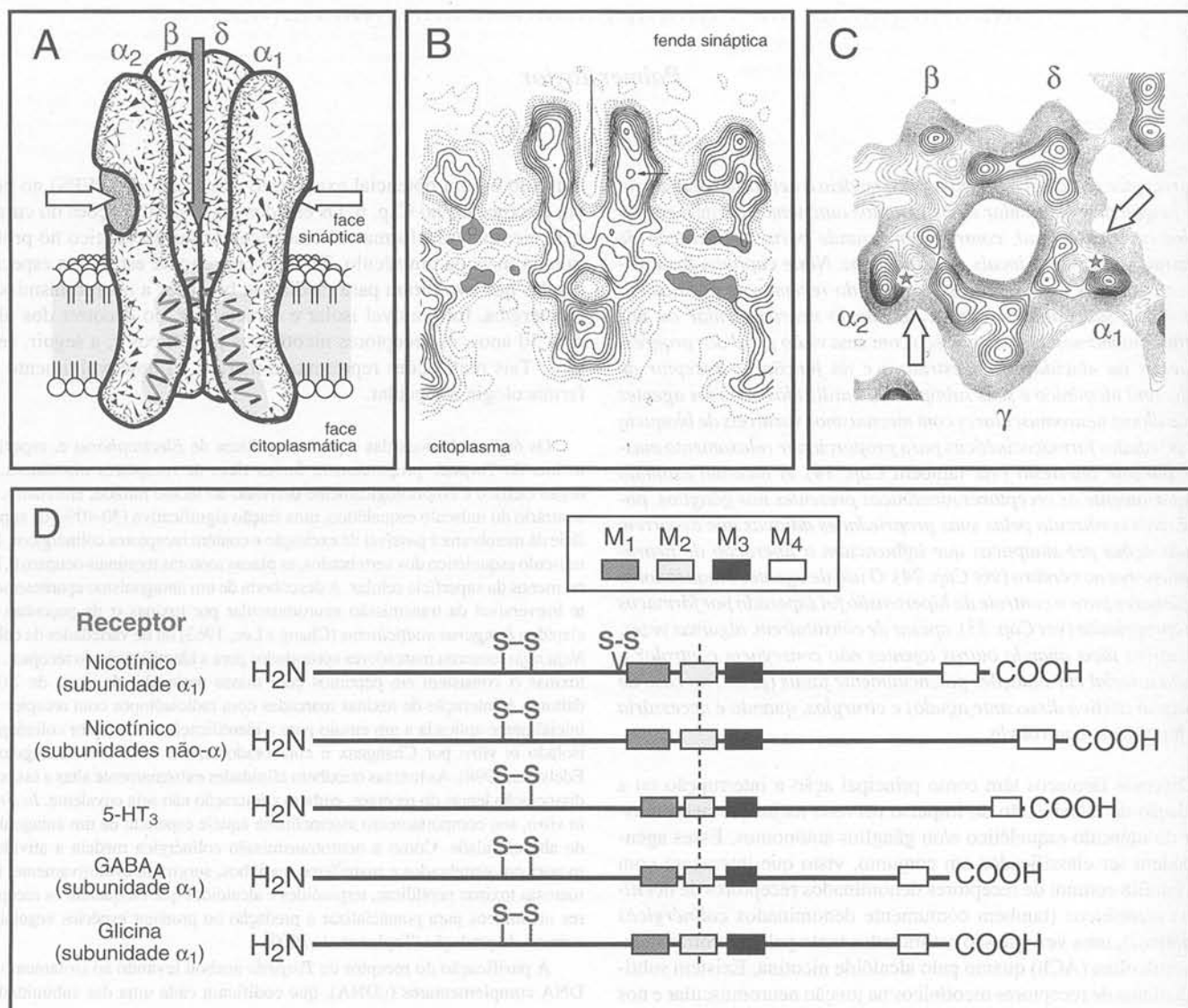


Fig. 9.1 Estrutura molecular do receptor de acetilcolina nicotínico. A estrutura do receptor é descrita no texto.

- A. Vista longitudinal com a subunidade γ removida. As subunidades remanescentes – 2 cópias de α , uma de β e uma de δ — circundam um canal interno com um vestibulo externo e sua constrição localizada profundamente na região da dupla camada da membrana. As distâncias das hélices α com estruturas ligeiramente encurvadas formam o perímetro do canal e provêm da região M₂ da sequência linear (ver painel D). Os locais de ligação da acetilcolina, indicados por setas, são encontrados nas interfaces $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$ (não-visíveis). Os painéis B e C mostram dados nos quais se baseia a estrutura. O painel D apresenta as semelhanças de sequência nos receptores de canais iônicos regulados por ligantes. B. Vista longitudinal da densidade de elétrons das moléculas de receptores agrupadas numa membrana tubular. As setas indicam a entrada da superfície sináptica para o poro e o local do agonista. A densidade adicional na região do citoplasma abaixo do receptor provém de uma proteína de ancoragem fixada ao receptor. C. Vista transversal da densidade de elétrons reconstruída por imagem, tomada 30 Å acima do plano da membrana. Pode-se observar uma pseudo-simetria de 5 dobras. As setas indicam a suposta via de entrada do ligante (ACh) para o local de ligação mostrado pela estrela. Neste painel, α_1 e α_2 têm sequências idênticas; as designações numéricas mostram que existem 2 cópias da subunidade α no pentâmero. D. Para cada receptor, a região aminoterminar de cerca de 210 aminoácidos é encontrada na superfície extracelular. A seguir, é acompanhada de 4 regiões hidrofóbicas que atravessam a membrana (M₁–M₄), deixando a pequena extremidade carboxiterminal na superfície extracelular. A região M₂ é α -helicoidal e as regiões M₂ de cada subunidade do receptor pentamérico revestem o poro interno do receptor. São encontradas 2 alças de dissulfeto nas posições 128-142 e 192-193 na subunidade α do receptor nicotínico. A sequência 128-142 é conservada na família dos receptores, enquanto as cisteínas vizinhas nas posições 192 e 193 distinguem as subunidades α das β , γ , δ e ϵ no receptor nicotínico. (Adaptado de Unwin, 1993, com permissão.)

densidades ($10.000/\mu\text{m}^2$) numa ordem regular. Esse arranjo dos receptores permitiu a reconstrução por imagem de sua estrutura molecular com a microscopia eletrônica, numa resolução de 10 Å ou menos (Unwin, 1993; Miyazawa *et al.*, 1999; ver Fig. 9.1).

A exemplo de outras proteínas, nas quais a cooperatividade das respostas de ligação e funcionais é evidente, os locais de ligação são encontrados nas interfaces das subunidades; todavia, entre as 5 interfaces, apenas 2 no músculo, $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$, evoluíram para ligar-se a ligantes. A ligação de agonistas, de antagonistas competitivos reversíveis e das toxinas α é mutuamente exclusiva e parece envolver a superposição das superfícies no receptor. Ambas as subunidades que formam a interface das subunidades contribuem para a especificidade do ligante (Taylor *et al.*, 2000).

As medidas das condutâncias de membrana mostram que as taxas de translocação iônica são rápidas o suficiente (5×10^7 íons/s) para exigir uma translocação de íons através de um canal aberto, mais que por um transportador de revezamento de íons. Além disso, ocorrem alterações mediadas pelo agonista na permeabilidade iônica (tipicamente, movimento interno de Na^+ , primariamente, e de Ca^{2+} , secundariamente) através de um canal de cátions intrínseco à estrutura do receptor. A segunda região transmembrana em cada uma das 5 subunidades forma o perímetro interno do canal. O local de ligação do agonista está intimamente acoplado a um canal iônico; a ligação simultânea de 2 moléculas agonistas no músculo resulta em rápida alteração de configuração, com conseqüente abertura do canal. Os detalhes da cinética de abertura do canal foram obtidos a partir de técnicas de fixação de placas eletrofisiológicas, que permitem distinguir os eventos individuais de abertura e fechamento de uma única molécula receptora (Sakmann, 1992).

A clonagem por homologia de sequência permitiu aos investigadores identificarem os genes que codificam o receptor nicotínico de vertebrados superiores, inicialmente no músculo e, a seguir, nos neurônios. Os receptores nicotínicos neuronais encontrados nos gânglios e no sistema nervoso central (SNC) também ocorrem como pentâmeros de subunidades compostas de uma, 2 ou mais subunidades. Embora apenas uma única subunidade do tipo de sequência α (designada como $\alpha 1$) seja abundantemente encontrada no músculo, juntamente com β , δ e γ ou ϵ , pelo menos 8 subtipos de α ($\alpha 2$ até $\alpha 9$) e 3 do tipo não- α (designados como $\beta 2$ até $\beta 4$) são encontrados em tecidos neuronais. Apesar de nem todas as permutações de subunidades α e β levarem a receptores funcionais, a diversidade na composição das subunidades é grande e ultrapassa a capacidade dos ligantes de distinguírem subtipos com base na sua seletividade. As seletividades distintas dos subtipos de receptores para Na^+ e Ca^{2+} sugerem que determinados subtipos podem exibir outras funções além de uma rápida sinalização transsináptica. Recentemente, constatou-se que várias síndromes miastênicas congênitas originam-se de mutações nas subunidades receptoras do músculo, enquanto várias manifestações da epilepsia decorrem de mutações de subunidades receptoras neuronais (Engel *et al.*, 1998; Lindstrom, 2000).

AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

História, fontes e química. *Curare* é uma designação genérica para diversos venenos de flechas de índios sul-americanos. A droga tem uma história longa e romântica. Foi utilizada, durante séculos, pelos índios dos rios Amazonas e Orinoco para imobilizar e paralisar animais selvagens utilizados na alimentação. A morte resulta da paralisia dos músculos esqueléticos. O preparo do curare foi, durante muito tempo, envolto em mistério e confiado apenas aos curandeiros da tribo. Pouco depois da descoberta do continente Americano, Sir Walter Raleigh e outros exploradores e botânicos pioneiros interessaram-se pelo curare e, posteriormente, no século XVI, amostras de preparações nativas foram levadas à Europa. Após o trabalho pioneiro do cientista e explorador Humboldt, em 1805, as origens botânicas do curare tornaram-se objeto de muita pesquisa de campo. Os curares do leste da Amazônia provêm de espécies de *Strychnos*. Essas e outras espécies de *Strychnos* da América do Sul examinadas contêm principalmente alcalóides bloqueadores neuromusculares quaternários, enquanto quase todas as espécies asiáticas, africanas e australianas contêm alcalóides terciários semelhantes à estricnina.

O curare foi o importante instrumento utilizado por Claude Bernard para demonstrar um local de ação da droga nas terminações nervosas do músculo ou próximo a elas (Bernard, 1856). O emprego clínico moderno do curare aparentemente data de 1932, quando West utilizou frações altamente purificadas em pacientes com tétano e distúrbios espásticos.

A pesquisa sobre o curare foi enormemente acelerada pelo trabalho de Gill (1940) que, após um estudo profundo e prolongado dos métodos nativos de preparo do curare, trouxe para os EUA uma quantidade suficiente da droga autêntica para investigações químicas e farmacológicas. O primeiro estudo clínico do curare para promover o relaxamento muscular na anestesia geral foi relatado por Griffith e Johnson (1942).

Os detalhes da fascinante história do curare, sua nomenclatura e a identificação química dos alcalóides do curare são apresentados por McIntyre, 1947, e Bovet, 1972, bem como em *edições anteriores* deste livro.

A estrutura essencial da tubocurarina foi estabelecida por King, em 1935 (Fig. 9.2). Um derivado sintético, a metocurina (antigamente denominada dimetiltubocurarina), contém 3 outros grupos metila, um dos quais confere uma estrutura quaternária ao segundo nitrogênio; os 2 outros formam ésteres de metila nos grupos hidroxila fenólicos. Esse composto possui 2-3 vezes a potência da tubocurarina nos seres humanos.

Os mais potentes de todos os alcalóides do curare são as toxiferinas, obtidas de *Strychnos toxifera*. O cloreto de alcurônio (dicloreto de *N,N'*-dialilnortoxiferineo), um derivado semi-sintético, teve amplo uso clínico na Europa e em outros locais. As sementes das árvores e arbustos do gênero *Erythrina*, amplamente distribuído em regiões tropicais e subtropicais, contêm eritroidinas que possuem atividade curariforme.

A galamina pertence a uma série de substitutos sintéticos do curare, descritos por Bovet e colaboradores em 1949 (ver revisão de Bovet, 1972). Os estudos iniciais de estrutura e atividade levaram ao desenvolvimento da série polimetileno bis-trimetilamônio (denominados *compostos do metônio*) (Barlow e Ing, 1948; Paton e Zaimis, 1952). Descobriu-se que o agente mais potente na junção neuromuscular era aquele com a cadeia contendo 10 átomos de carbono [decametônio (C_{10}), ver Fig. 9.2]. Constatou-se que o membro da série que contém 6 átomos de carbono na cadeia – hexametônio (C_6) – praticamente não tem atividade bloqueadora neuromuscular, porém possui eficácia particular como agente bloqueador ganglionar (ver adiante).

Em 1949, foi descrita a ação curariforme da succinilcolina, seguida, pouco depois, de sua aplicação clínica no relaxamento de curta duração (ver Dorkins, 1982).

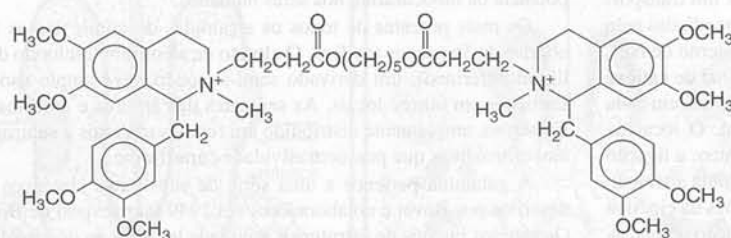
Classificação e propriedades químicas dos agentes bloqueadores neuromusculares

No momento, apenas um único agente despolarizante, a *succinilcolina*, é de uso clínico geral, apesar da disponibilidade de múltiplos agentes competitivos ou não-despolarizantes (ver Fig. 9.2). A seleção terapêutica deve basear-se na obtenção de um perfil farmacocinético compatível com a duração do procedimento e a minimização do comprometimento cardiovascular ou outros efeitos colaterais (ver Quadro 9.1). Existem 2 classificações gerais úteis, visto que elas possibilitam diferenciar os efeitos colaterais e o comportamento farmacocinético. A primeira está relacionada com a duração de ação do fármaco, com esses agentes sendo classificados em agentes de ação longa, intermediária e curta. O bloqueio persistente e a dificuldade de reversão completa após a cirurgia com *d-tubocurarina*, *metocurina*, *pancurônio* e *doxacúrio* levaram ao desenvolvimento do *vecurônio* e do *atracúrio*, agentes de duração intermediária, seguindo-se o desenvolvimento de um agente de ação curta, o *mivacúrio*. Com frequência, os agentes de ação prolongada são mais potentes, exigindo o uso de baixas concentrações. A necessidade de administrar esses agentes em baixas concentrações retarda o início de sua ação. O *rocurônio* e o *rapacurônio* são agentes de duração intermediária, porém de rápido início de ação e menor potência. Em virtude de seu rápido início de ação, podem ser utilizados como alternativas à succinilcolina no relaxamento dos músculos da laringe e da mandíbula para facilitar a intubação traqueal (Bevan, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

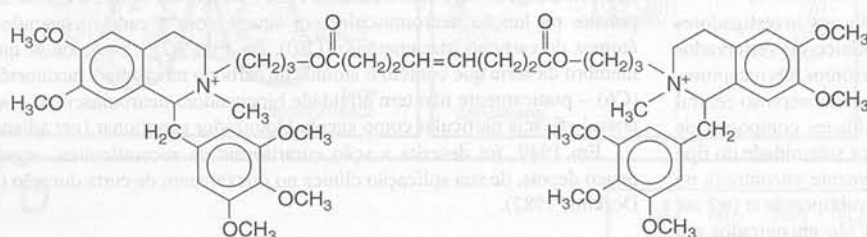
A segunda classificação deriva da natureza química dos agentes e inclui os alcalóides naturais e seus congêneres, os esteróides de amônio e as benzilisoquinolinas (Quadro 9.1). O alcalóide natural, a *d-tubocurarina*, e o alcalóide semi-sintético, o alcurônio, apesar de sua importância histórica, raramente são utilizados. Além de uma duração de ação mais curta, os agentes mais recentes exibem acen-

tuada redução na frequência de efeitos colaterais, os principais sendo bloqueio ganglionar, bloqueio das respostas vagais e liberação de histamina. A metocurina apresenta menores liberação de histamina e bloqueio ganglionar quando comparada com a *d*-tubocurarina, porém não é isenta desses efeitos colaterais. O protótipo do esteróide de amônio, o pancurônio, praticamente não exibe liberação de histamina, mas bloqueia os receptores muscarínicos, antagonismo que se manifesta primariamente na forma de bloqueio vagal e taquicardia, a última eliminada nos esteróides de amônio mais recentes: vecurônio, rocurônio, rapacurônio e pitecurônio.

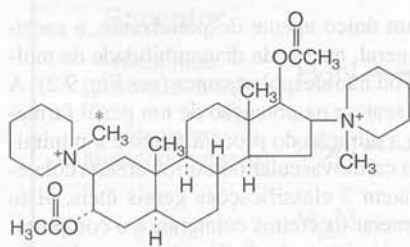
Agentes competitivos



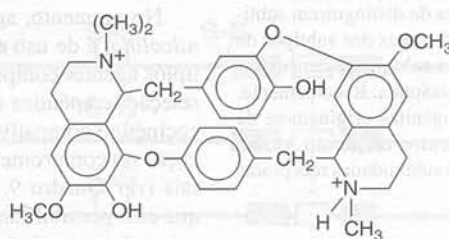
ATRACÚRIO



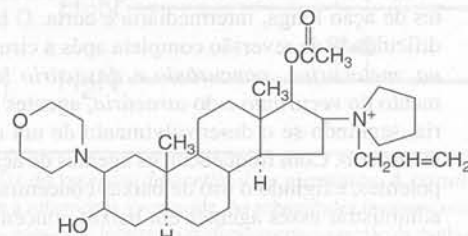
MIVACÚRIO



PANCURÔNIO

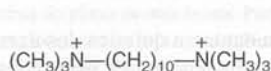


TUBOCURARINA

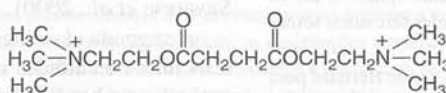


ROCURÔNIO

Agentes despolarizantes



DECAMETÔNIO



SUCCINILCOLINA

As benzilisoquinolinas parecem ser desprovidas de ações bloqueadoras ganglionares e vagolíticas, mas ainda exibem pequena tendência à liberação de histamina. O metabolismo incomum do composto protótipo, o atracúrio, e de seu congênere mais novo, o mivacúrio, confere indicações especiais para o uso desses compostos. Por exemplo, o desaparecimento do atracúrio do corpo depende da hidrólise do éster por esterases plasmáticas e por degradação espontânea ou de Hofmann (clivagem da porção *N*-alquil na benzilisoquinolina). Por conseguinte, existem 2 vias de degradação e ambas permanecem funcionais na insuficiência renal. O mivacúrio é extremamente sensível à catálise da colinesterase, o que explica sua curta duração de ação.

Relações entre estrutura e atividade.

Vários aspectos estruturais distinguem os agentes bloqueadores neuromusculares competitivos dos despolarizantes. Os agentes competitivos são moléculas relativamente volumosas e rígidas (p. ex., tubocurarina, as toxiferinas, as benzilisoquinolinas e os esteróides de amônio), enquanto os agentes despolarizantes (p. ex., decametônio, succinilcolina) em geral têm uma estrutura mais flexível que permite a rotação livre da ligação (ver Fig. 9.2; ver também Bovet, 1972). Embora a distância entre os grupos quaternários nos agentes despolarizantes flexíveis possa variar até o limite da distância máxima de ligação (1,45 nm para o decametônio), a distância para os bloqueadores competitivos rígidos é tipicamente de $1,0 \pm 0,1$ nm. A *l*-tubocurarina é consideravelmente menos potente que a *d*-tubocurarina. Apesar de os dois enantiômeros terem distâncias semelhantes entre os nitrogênios, o *d*-isômero tem todos os grupos hidrofílicos localizados numa única superfície.

Propriedades farmacológicas

Músculo esquelético. A ação paralisante localizada do curare foi descrita pela primeira vez por Claude Bernard na década de 1850. Subseqüentemente, foi estabelecido que o local de ação da *d*-tubocurarina e de outros agentes bloqueadores competitivos era a placa motora terminal, usando-se técnicas modernas, inclusive microscopia de fluorescência e eletrônica, aplicação microiontoforética de drogas, análise de canais isolados por fixação de placas e registro intracelular. Em síntese, os antagonistas competitivos combinam-se com o receptor de acetilcolina nicotínico na membrana pós-juncional e, dessa maneira, bloqueiam competitivamente a ligação da ACh. Quando o fármaco é aplicado diretamente à placa terminal de uma fibra muscular isolada única, a célula muscular torna-se insensível a impulsos nervosos motores e à aplicação direta de ACh; todavia, a região da placa terminal e o restante da membrana da fibra muscular retém sua sensibilidade normal à despolarização do K^+ e a fibra muscular continua respondendo à estimulação elétrica direta.

Para analisar de modo mais pormenorizado a ação dos antagonistas na junção

Fig. 9.2 Fórmulas estruturais dos principais agentes bloqueadores neuromusculares (*O grupo metil está ausente no vecurônio.)

Quadro 9.1 Classificação dos agentes bloqueadores neuromusculares

AGENTE	CLASSE QUÍMICA	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	TEMPO DE INÍCIO, min	DURAÇÃO CLÍNICA, min	MODO DE ELIMINAÇÃO
Succinilcolina	Ester de dicolina	Duração ultracurta; despolarizante	1-1,5	5-8	Hidrólise por colinesterases plasmáticas
d-tubocurarina	Alcalóide natural (benzilisoquinolina cíclica)	Duração longa; competitiva	4-6	80-120	Eliminação renal; depuração hepática
Atracúrio	Benzilisoquinolina	Duração intermediária; competitiva	2-4	30-60	Degradação de Hofmann; hidrólise por esterases plasmáticas; eliminação renal
Doxacúrio	Benzilisoquinolina	Duração longa; competitiva	4-6	90-120	Eliminação renal
Mivacúrio	Benzilisoquinolina	Duração curta; competitiva	2-4	12-18	Hidrólise por colinesterases plasmáticas
Pancurônio	Esteróide de amônio	Duração longa; competitiva	4-6	120-180	Eliminação renal
Pipecurônio	Esteróide de amônio	Duração longa; competitiva	2-4	80-100	Eliminação renal; metabolismo e depuração hepáticos
Rapacurônio	Esteróide de amônio	Duração intermediária; competitiva	1-2	15-30	Metabolismo e depuração hepáticos
Rocurônio	Esteróide de amônio	Duração intermediária; competitiva	1-2	30-60	Metabolismo hepático
Vecurônio	Esteróide de amônio	Duração intermediária; competitiva	2-4	60-90	Metabolismo e depuração hepáticos; eliminação renal

neuromuscular, é importante considerar inicialmente certos detalhes da ativação do receptor pela acetilcolina. As etapas envolvidas na liberação de ACh pelo potencial de ação do nervo, o desenvolvimento de potenciais de placa motora miniatura (PPMM), seu somatório para formar um potencial de placa motora pós-juncional, o desencadeamento do potencial de ação muscular e a contração são descritos no Cap. 6. A experimentação biofísica revelou que o evento fundamental desencadeado pela acetilcolina ou por outros agonistas consiste na abertura ou fechamento “tudo-ou-nada” dos canais receptores individuais, dando origem a um pulso de onda quadrada com condutância média no canal aberto de 20-30 pS e duração que se distribui exponencialmente em torno de cerca de 1 ms. A duração da abertura do canal depende muito mais da natureza do agonista que da magnitude da condutância do canal aberto (ver Sakmann, 1992).

A influência de concentrações crescentes do antagonista competitivo tubocurarina consiste em diminuição progressiva da amplitude do potencial da placa motora pós-juncional. A amplitude desse potencial pós-juncional pode cair para menos de 70% de seu valor inicial antes de passar a ser insuficiente para desencadear o potencial de ação muscular propagado, o que fornece um fator de segurança para transmissão neuromuscular. A análise do antagonismo da tubocurarina sobre eventos em canais isolados mostra que, conforme esperado de um antagonista competitivo, a tubocurarina reduz a frequência de eventos de abertura do canal, mas não afeta a condutância nem a duração da abertura de um canal isolado (Katz e Miledi, 1978). Em concentrações mais altas, o curare e outros antagonistas competitivos bloqueiam diretamente o canal de maneira não-competitiva com os agonistas e dependente do potencial de membrana (Colquhoun *et al.*, 1979).

O tempo de declínio do PPMM tem a mesma duração que o tempo de vida médio de abertura do canal (1-2 milissegundos). Como os PPMM representam uma consequência da liberação espontânea de um ou mais quanta de ACh (cerca de 10^5 moléculas), as moléculas individuais de ACh liberadas na sinapse têm apenas uma oportunidade transitória de ativar o receptor e não voltam a ligar-se sucessivamente aos receptores para ativar múltiplos canais antes de sua hidrólise pela acetilcolinesterase. A concentração de ACh não-ligada na sinapse derivada da ACh liberada pelo nervo diminui mais rapidamente que o declínio do potencial (ou corrente) da placa motora.

Na presença de agentes anticolinesterásicos (anti-ChE), o PPT (ou corrente de placa motora) é prolongado até 25-30 milissegundos, indicando a religação do transmissor a receptores vizinhos antes de sua difusão a partir da sinapse. Por conseguinte, não é surpreendente que os agentes anti-ChE e a tubocurarina atuem em direções opostas, visto que o aumento da duração da ACh retida na sinapse favorece a ocupação do receptor pelo transmissor e desloca a tubocurarina.

Para a ativação, é necessário haver ligação simultânea por 2 moléculas agonistas nas respectivas interfaces das subunidades $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$ do receptor. A ativação exige uma cooperatividade positiva e, portanto, ocorre dentro de uma estreita faixa de concentrações (Sine e Claudio, 1991; Changeux e Edelstein, 1998). Embora 2 moléculas antagonistas competitivas ou de α -toxina de serpente possam ligar-se a cada molécula receptora nos locais agonistas, a ligação de uma molécula de antagonista a cada receptor é suficiente para torná-lo não-funcional (ver Taylor *et al.*, 1983).

Os agentes despolarizantes, como a succinilcolina e o decametônio, atuam através de um mecanismo diferente. Sua ação inicial consiste em despolarizar a membrana através da abertura dos canais de modo idêntico à ACh. Todavia, persistem com durações mais longas na junção neuromuscular, primariamente em virtude de sua resistência à acetilcolinesterase. Por conseguinte, a despolarização é de duração mais longa, resultando num breve período de excitação repetitiva, que pode desencadear fasciculações musculares transitórias. A fase inicial é seguida de bloqueio da transmissão neuromuscular e paralisia flácida, surgindo quando a acetilcolina liberada liga-se a receptores no potencial de placa já despolarizado. É a *mudança* no potencial de placa induzida por aumentos transitórios de ACh que desencadeia os potenciais de ação. Uma placa motora despolarizada de -80 mV para -55 mV por um agente bloqueador despolarizante mostra-se resistente à despolarização adicional pela acetilcolina. Nos seres humanos, observa-se uma sequência de excitação repetitiva (fasciculações) acompanhada de bloqueio da transmissão e paralisia neuromuscular desencadeada por agentes despolarizantes; todavia, essa sequência é influenciada por determinados fatores, como o agente anestésico utilizado concomitantemente, o tipo de músculo e a taxa de administração do fármaco. As diferentes características da despolarização e do bloqueio competitivo estão relacionadas no Quadro 9.2.

Em outras espécies animais e em certas ocasiões nos seres humanos, o decametônio e a succinilcolina produzem um bloqueio com características

Quadro 9.2 Comparação dos agentes bloqueadores competitivos (*d*-tubocurarina) e despolarizantes (decametônio)

	<i>d</i> -TUBOCURARINA	DECAMETÔNIO
Efeito do cloreto de <i>d</i> -tubocurarina administrado previamente	Aditivo	Antagônico
Efeito do decametônio administrado previamente	Nenhum efeito ou antagônico	Alguma taquifilaxia; todavia, pode ser aditivo
Efeito sobre o bloqueio de agentes anticolinesterásicos	Reversão do bloqueio	Nenhum antagonismo
Efeito sobre a placa motora terminal	Elevação do limiar para acetilcolina; ausência de despolarização	Despolarização parcial persistente
Efeito excitatório inicial sobre o músculo estriado	Nenhum	Fasciculações transitórias
Característica da resposta muscular à estimulação tetânica indireta durante bloqueio <i>parcial</i>	Contração pouco mantida	Contração bem mantida

FONTE: com base em dados de Paton e Zaimis, 1952; Zaimis, 1976.

singulares, algumas das quais se combinam com as dos agentes despolarizantes e competitivos; Zaimis (1976) denominou esse tipo de ação de *mecanismo "dual"*. Nesses casos, os agentes despolarizantes acarretam inicialmente as fasciculações características e a potencialização do abalo máximo, seguida de rápido início do bloqueio neuromuscular, potencializado por agentes anti-ChE. Entretanto, após o início do bloqueio, verifica-se a ocorrência de uma resposta pouco sustentada à estimulação tetânica do nervo motor, intensificação do bloqueio pela tubocurarina e reversão habitual por agentes anti-ChE.

A dupla ação dos agentes bloqueadores despolarizantes também é observada em registros intracelulares do potencial de membrana; quando o agonista é aplicado de modo contínuo, a despolarização inicial é seguida de repolarização gradual. A segunda fase, ou seja, a repolarização, assemelha-se à dessensibilização do receptor (Katz e Thesleff, 1957).

Em condições clínicas, com concentrações crescentes de succinilcolina e tempos maiores, o bloqueio pode sofrer lenta conversão de um tipo despolarizante para um tipo não-despolarizante, denominado bloqueio de *fases I e II* (Durant e Katz, 1982). O padrão de bloqueio neuromuscular produzido por agentes despolarizantes em pacientes anestesiados parece depender, em parte, do anestésico; os hidrocarbonetos fluorados podem ter maior tendência a predispor a placa motora a um bloqueio não-despolarizante após o uso prolongado de succinilcolina ou decametônio (ver Zaimis, 1976; Fogdall e Miller, 1975). As características do bloqueio de fases I e II são apresentadas no Quadro 9.3.

Durante a fase inicial de aplicação, os agentes despolarizantes produzem abertura do canal, que pode ser medida pela análise estatística da flutuação dos PPT musculares. A probabilidade de abertura do canal associada à ligação do fármaco ao receptor é menor para o decametônio do que para a

ACh (Katz e Miledi, 1978). A menor probabilidade de abertura do canal serve para classificar o decametônio como agonista parcial na placa motora. O decametônio em concentrações maiores também bloqueia diretamente o canal e, portanto, interfere na permeabilidade iônica (Adams e Sakmann, 1978).

Embora as fasciculações observadas também possam resultar da estimulação da terminação nervosa motora pré-juncional pelo agente despolarizante, gerando a estimulação da unidade motora de modo antidrômico, o local primário de ação dos agentes bloqueadores tanto competitivos quanto despolarizantes é a membrana pós-juncional. As ações pré-sinápticas dos agentes competitivos podem tornar-se significativas com estimulação repetitiva de alta frequência, visto que os receptores nicotínicos pré-juncionais podem estar envolvidos na mobilização da ACh para liberação da terminação nervosa (Bowman *et al.*, 1990; Van der Kloot e Molgo, 1994).

Muitos fármacos e toxinas bloqueiam a transmissão neuromuscular por outros mecanismos, como interferência na síntese ou na liberação de ACh (ver Van der Kloot e Molgo, 1994; ver também Cap. 6); todavia, a maioria desses agentes não é utilizada clinicamente para esse propósito. Uma exceção é a *toxina botulínica*, que tem sido administrada localmente nos músculos da órbita para controle do blefarospasmo e do estrabismo e utilizada no controle de outros espasmos musculares e para facilitar o relaxamento dos músculos faciais (ver Caps. 6 e 66). Essa toxina também é injetada no esfíncter esofágico inferior para tratamento da acalasia (ver Cap. 38). Outra exceção é representada pelo *dantroleno*, que bloqueia a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e é utilizado no tratamento da hipertermia maligna (ver adiante). Os locais de ação e a inter-relação dos diversos agentes que atuam como instrumentos farmacológicos são mostrados na Fig. 9.3.

Quadro 9.3 Respostas clínicas e monitoração do bloqueio neuromuscular de fase I e de fase II pela infusão de succinilcolina

RESPOSTA	FASE I	FASE II
Potencial de membrana da placa motora	Despolarização para -55mV	Repolarização para -80 mV
Início	Imediato	Transição lenta
Dependência da dose	Mais baixa	Geralmente mais alta ou após infusão prolongada
Recuperação	Rápida	Mais prolongada
Seqüência de 4 e estimulação tetânica	Nenhum desaparecimento gradual	Desaparecimento gradual†
Inibição da acetilcolinesterase	Aumentos	Reversão ou antagonismo
Resposta muscular	Fasciculações → paralisia flácida	Paralisia flácida

† A potencialização pós-tetânica acompanha o desaparecimento gradual.

Seqüência e características da paralisia. Quando se injeta uma dose apropriada de um agente bloqueador competitivo por via intravenosa em seres humanos, a fraqueza motora dá lugar a uma paralisia flácida total. Os pequenos músculos de rápido movimento, como os músculos oculares, da mandíbula e da laringe, relaxam-se antes da musculatura dos membros e do tronco. Por fim, os músculos intercostais e, a seguir, o diafragma são paralisados, e a respiração cessa. A recuperação dos músculos ocorre habitualmente na ordem inversa à de sua paralisia, de modo que o diafragma é geralmente o primeiro músculo a recuperar a função (ver Feldman e Fauvel, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

Após uma dose intravenosa única de 10-30 mg de succinilcolina, ocorrem brevemente fasciculações musculares, sobretudo no tórax e no abdome; a seguir, ocorre relaxamento em 1 min, que se torna máximo em 2 min e costuma desaparecer no prazo de 5 min. Em geral, ocorre apnéia transitória por ocasião do efeito máximo. O relaxamento muscular de duração mais prolongada é obtido com a infusão intravenosa contínua. Após interrupção da infusão, os efeitos do fármaco costumam desaparecer rapidamente, devido à sua rápida hidrólise catalisada pela butirilcolinesterase plasmática e hepática. A administração de succinilcolina pode ser acompanhada de

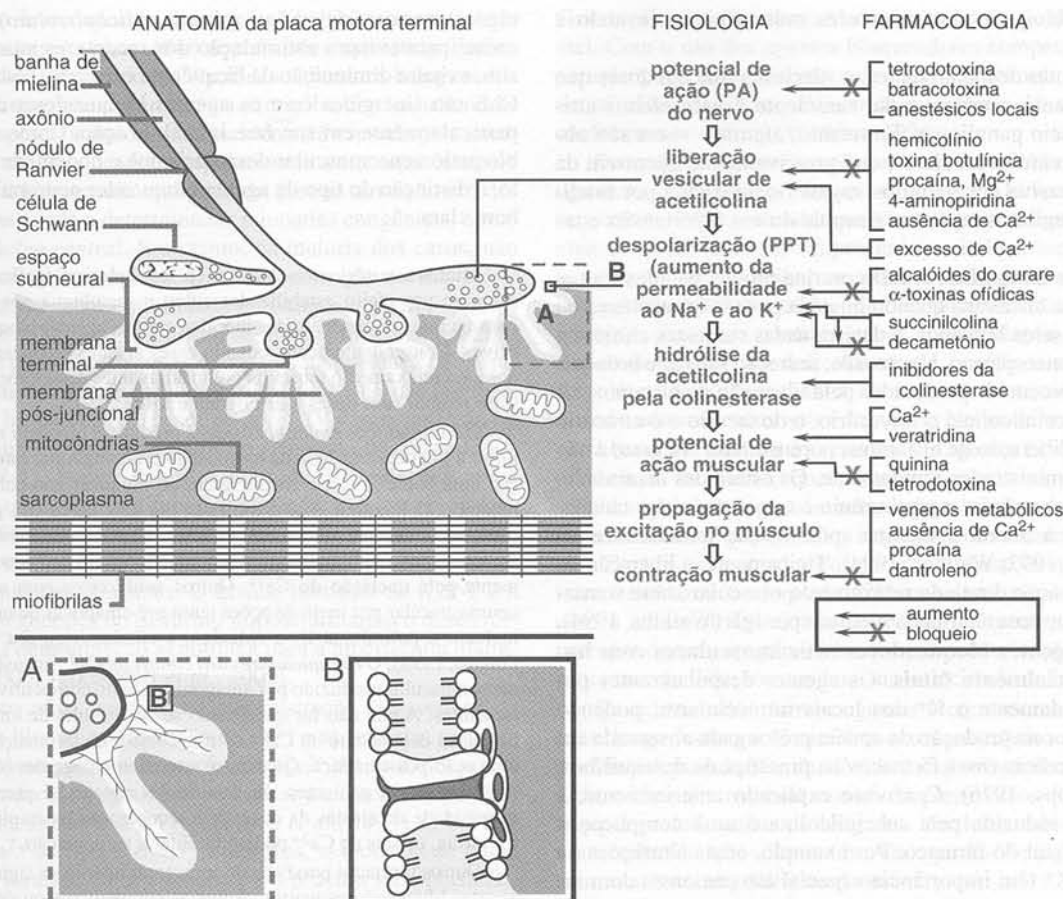


Fig. 9.3 Locais de ação de agentes na junção neuromuscular e estruturas adjacentes.

- A anatomia da placa motora terminal, mostrada à esquerda, e a sequência de eventos desde a liberação da acetilcolina (ACh) pelo potencial de ação (PA) do nervo até a contração da fibra muscular, indicada pela coluna do meio, são descritas de modo detalhado no Cap. 6. A modificação desses processos por vários agentes é mostrada à direita; uma seta marcada com um X indica inibição ou bloqueio, enquanto uma seta sem marca indica aumento ou ativação. Os detalhes apresentados são ampliações das estruturas indicadas. A ampliação maior representa o receptor na dupla camada da membrana pós-sináptica. Uma visão mais detalhada do receptor é mostrada na Fig. 9.1.

dolorimento muscular. Pequenas doses prévias de agentes bloqueadores competitivos têm sido empregadas para minimizar as fasciculações e a dor muscular causadas pela succinilcolina. Todavia, esse procedimento é controverso, visto que aumenta a necessidade do fármaco despolarizante.

Durante a despolarização prolongada, as células musculares podem perder quantidades significativas de K^+ e adquirir Na^+ , Cl^- e Ca^{2+} . Em pacientes que sofreram lesão extensa de tecidos moles, o efluxo de K^+ que acompanha a administração contínua de succinilcolina pode ameaçar a vida. As complicações potencialmente fatais da hiperpotassemia induzida pela succinilcolina são discutidas posteriormente neste capítulo, mas é importante frisar que existem muitas condições em que a administração de succinilcolina está contraindicada ou deve ser efetuada com muita cautela. A mudança da natureza do bloqueio causado pela succinilcolina (da fase I para a II) representa uma complicação adicional de infusões a longo prazo.

Sistema nervoso central. A tubocurarina e outros agentes bloqueadores neuromusculares quaternários praticamente não exercem efeitos centrais após administração intravenosa de doses clínicas habituais, devido à sua incapacidade de penetrar na barreira hematoencefálica.

O experimento mais decisivo efetuado para decidir se o curare afeta ou não significativamente as funções centrais na faixa posológica utilizada clinicamente foi o de Smith e colaboradores (1947). Smith (um anestesiológico) recebeu duas vezes e meia a quantidade de tubocurarina por via

intravenosa necessária para paralisar todos os músculos esqueléticos. Foi mantida uma troca respiratória adequada por respiração artificial. Em nenhum momento houve qualquer evidência de perda da consciência, obnubilação do sensorio, analgesia ou distúrbio dos sentidos especiais. Apesar de uma respiração adequada artificialmente controlada, Smith apresentou dispnéia e o acúmulo de saliva não deglutida na faringe causou sensação de sufocação. A experiência foi decididamente desagradável. Foi concluído que a tubocurarina administrada por via intravenosa, mesmo em altas doses, não tem quaisquer efeitos estimulantes centrais, depressores ou analgésicos significativos e sua única ação na anestesia consiste no efeito paralisante periférico sobre o músculo esquelético.

Gânglios autônomos e locais muscarínicos. Os agentes bloqueadores neuromusculares exibem potências variáveis na produção de bloqueio ganglionar. Da mesma forma que a placa motora, o bloqueio ganglionar pela tubocurarina e por outros fármacos estabilizadores é revertido ou antagonizado por agentes anti-ChE.

Nas doses de tubocurarina utilizadas na clínica, é provável que ocorra bloqueio parcial tanto nos gânglios autônomos quanto na medula supra-renal, resultando em queda da pressão arterial e taquicardia. O pancurônio e a metocurina exibem menor grau de bloqueio ganglionar nas doses clínicas comuns. O atracúrio, o vecurônio, o doxacúrio, o pipecurônio, o mivacúrio e o rocurônio são ainda mais seletivos (Pollard, 1994; Savarese *et al.*, 2000). Em geral, convém manter as respostas reflexas cardiovasculares durante a anestesia. O pancurônio exerce ação vagolítica, presumivelmente em

decorrência do bloqueio dos receptores muscarínicos, levando à taquicardia.

Entre os agentes despolarizantes, a succinilcolina em doses que causam relaxamento neuromuscular raramente exerce efeitos atribuíveis ao bloqueio ganglionar. Entretanto, algumas vezes são observados efeitos cardiovasculares, que provavelmente decorrem da estimulação sucessiva dos gânglios vagais (manifestada por bradicardia) e dos gânglios simpáticos (resultando em hipertensão e taquicardia).

Liberação de histamina. A tubocurarina produz pápulas típicas semelhantes às da histamina quando injetada por via intracutânea ou intra-arterial em seres humanos, e determinadas respostas clínicas à tubocurarina (broncospasmo, hipotensão, secreção salivar e brônquica excessiva) parecem ser produzidas pela liberação de histamina. A metocurina, a succinilcolina, o mivacúrio, o doxacúrio e o atracúrio também causam liberação de histamina, porém em menor grau, a não ser que sejam administrados rapidamente. Os esteróides do amônio, o pancurônio, o vecurônio, o pipecurônio e o rocurônio têm tendência ainda menor a liberar histamina após injeção intradérmica ou sistêmica (Basta, 1992; Watkins, 1994). Tipicamente, a liberação de histamina é uma ação direta do relaxamento muscular sobre o mastócito, mais do que uma anafilaxia mediada por IgE (Watkins, 1994).

Ações dos agentes bloqueadores neuromusculares com implicações potencialmente fatais. Os agentes despolarizantes podem liberar rapidamente o K^+ dos locais intracelulares, podendo constituir um fator na produção da apnéia prolongada observada em pacientes que recebem esses fármacos na presença de desequilíbrio eletrolítico (Dripps, 1976). Conforme explicado anteriormente, a hiperpotassemia induzida pela succinilcolina é uma complicação potencialmente fatal do fármaco. Por exemplo, essas alterações na distribuição do K^+ têm importância especial em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em uso de digitálicos ou diuréticos. Pelo mesmo motivo, é preciso ter cautela ou evitar a administração de agentes bloqueadores despolarizantes a pacientes com traumatismo ou queimaduras extensas dos tecidos moles. Para esses pacientes, indica-se frequentemente uma dose maior de um agente bloqueador competitivo. Além disso, a administração de succinilcolina está contra-indicada ou deve ser feita com muita cautela em pacientes com rabdomiólise não-traumática, lacerações oculares, lesões da medula espinal com paraplegia ou quadriplegia ou com distrofias musculares. A succinilcolina não está mais indicada para crianças com 8 anos de idade ou menos, a não ser que haja necessidade de intubação de emergência ou manutenção de uma via respiratória. Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia, rabdomiólise e parada cardíaca. Com frequência, essas respostas adversas estão associadas a distrofia subclínica (Savarese *et al.*, 2000). Os recém-nascidos também podem exibir uma sensibilidade exacerbada aos agentes bloqueadores neuromusculares competitivos.

Sinergismos e antagonismos. As interações entre os agentes bloqueadores neuromusculares competitivos e despolarizantes já foram analisadas. Do ponto de vista clínico, as interações farmacológicas mais importantes desses fármacos são observadas com determinados anestésicos gerais, certos antibióticos, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} e compostos anti-ChE.

Como os agentes anti-ChE *neostigmina*, *piridostigmina* e *edrofônio* preservam a ACh endógena e também atuam diretamente sobre a junção neuromuscular, podem ser utilizados no tratamento da dosagem excessiva com agentes bloqueadores competitivos. De forma semelhante, ao ser concluído o procedimento cirúrgico, muitos anestesiologistas utilizam *neostigmina* ou *edrofônio* para reverter ou diminuir a duração do bloqueio neuromuscular competitivo. A succinilcolina nunca deve ser administrada após reversão de bloqueio competitivo com *neostigmina*; nessa circunstância, obtém-se frequentemente um bloqueio prolongado e intenso. Utiliza-se um an-

tagonista muscarínico (*atropina* ou *glicopirrolato*) concomitantemente para evitar a estimulação dos receptores muscarínicos e, assim, evitar a diminuição da frequência cardíaca. Todavia, os agentes ChE são sinérgicos com os agentes bloqueadores despolarizantes, particularmente em sua fase inicial de ação. Como não reverter o bloqueio neuromuscular despolarizante e podem, de fato, exacerbá-lo, a distinção do tipo de agente bloqueador neuromuscular deve ser bem clara.

Muitos anestésicos inalatórios (p. ex., halotano, isoflurano e enflurano) exercem um efeito estabilizador sobre a membrana pós-juncional e, por conseguinte, atuam de modo sinérgico com os agentes bloqueadores competitivos. Consequentemente, quando esses agentes bloqueadores são utilizados para relaxamento muscular como adjuvantes desses anestésicos, é necessário reduzir suas doses (ver Fogdall e Miller, 1975).

Os antibióticos aminoglicosídeos produzem bloqueio neuromuscular ao inibir a liberação de ACh da terminação pré-ganglionar (através de competição com o Ca^{2+}) e, em menor grau, ao bloquear não-competitivamente o receptor. O bloqueio é antagonizado por sais de cálcio, porém apenas de modo inconsistente por agentes ChE (ver Cap. 46). Os antibióticos do grupo da tetraciclina também podem produzir bloqueio neuromuscular, possivelmente pela quelação do Ca^{2+} . Outros antibióticos com ação bloqueadora neuromuscular por meio de ações tanto pré-sinápticas quanto pós-sinápticas incluem a polimixina B, a colistina, a clindamicina e a lincomicina (ver Pollard, 1994). Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} intensificam o bloqueio neuromuscular produzido por antagonistas tanto competitivos quanto despolarizantes. Ainda não foi esclarecido se isso resulta de uma diminuição da liberação dependente de Ca^{2+} do transmissor da terminação nervosa ou de uma ação pós-sináptica. Quando se administram agentes bloqueadores neuromusculares a pacientes em uso desses agentes, é preciso considerar a necessidade de ajustes da dose; se a recuperação da respiração espontânea for tardia, os sais de Ca^{2+} podem facilitar a recuperação.

Outros fármacos passíveis de apresentar interações significativas com os agentes bloqueadores neuromusculares competitivos ou despolarizantes incluem: *trimetafano*, *analgésicos opiáceos*, *procaína*, *lidocaína*, *quinidina*, *fenelzina*, *fenitoína*, *propranolol*, *sais de magnésio*, *corticosteróides*, *glicosídeos digitálicos*, *cloroquina*, *catecolaminas* e *diuréticos* (ver Zaimis, 1976; Pollard, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

Toxicologia. As respostas adversas importantes aos agentes bloqueadores neuromusculares consistem em apnéia prolongada, colapso cardiovascular e aquelas secundárias à liberação de histamina.

A incapacidade de recuperação adequada da respiração no período pós-operatório nem sempre pode ser diretamente devida ao fármaco. As seguintes condições também podem estar implicadas: obstrução das vias respiratórias, diminuição da tensão arterial de dióxido de carbono secundária a hiperventilação durante o procedimento cirúrgico ou efeito depressor neuromuscular de quantidades excessivas de neostigmina utilizadas para reverter a ação dos agentes bloqueadores competitivos. Os fatores diretamente relacionados podem incluir alterações da temperatura corporal, desequilíbrio eletrolítico, especialmente do K^+ (discutido anteriormente), baixos níveis plasmáticos de butirilcolinesterase, resultando em diminuição da taxa de destruição da succinilcolina, presença de miastenia *gravis* latente ou de doença maligna, como carcinoma de pequenas células do brônquio (síndrome miastênica), redução do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos, com conseqüente remoção tardia dos agentes bloqueadores, e eliminação diminuída dos relaxantes musculares secundária à redução da função renal. Deve-se ter muito cuidado ao administrar esses agentes a pacientes desidratados ou gravemente enfermos.

Hipertermia maligna. A hipertermia maligna é um evento potencialmente fatal desencadeado pela administração de determinados anestésicos e agentes bloqueadores neuromusculares. As manifestações clínicas consistem em contratura, rigidez e produção de calor do músculo esquelético, resultando em hipertermia grave, aceleração do metabolismo muscular, acidose metabólica e taqui-

cardia. O evento desencadeante consiste na liberação descontrolada de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Embora se tenha relatado que os anestésicos hidrocarbonetos halogenados (halotano, isoflurano e sevoflurano) e a succinilcolina isoladamente precipitam a resposta, a maioria dos incidentes é causada pela combinação de agente bloqueador despolarizante com anestésico. A suscetibilidade à hipertermia maligna, um caráter autossômico dominante, está associada a determinadas miopatias congênitas, como a *doença do núcleo central*. Entretanto, na maioria dos casos, não há sinais clínicos visíveis na ausência de intervenção anestésica.

A determinação da suscetibilidade é efetuada com um teste de contratura *in vitro* (TCIV) em amostra de biópsia fresca de músculo esquelético, em que se medem as contraturas na presença de várias concentrações de halotano e cafeína. Em mais de 50% das famílias, detecta-se uma ligação entre o fenótipo do TCIV e uma mutação no gene (*RyR-1*) que codifica o receptor de rianodina do músculo esquelético (RYR-1). Foram descritas mais de 20 mutações numa região do gene que codifica a face citoplasmática do receptor. Outros *loci* foram identificados no canal de Ca^{2+} do tipo L (receptor de diidropiridina regulado por voltagem) e em outras proteínas associadas ou subunidades de canais. O grande tamanho do *RyR-1* e a heterogeneidade genética do distúrbio impossibilitaram o desenvolvimento de uma determinação genotípica para a hipertermia maligna (Hopkins, 2000; Jurkat-Rott *et al.*, 2000).

O tratamento atual consiste na administração intravenosa de *dantroleno*, que bloqueia a liberação de Ca^{2+} e as seqüelas metabólicas. O dantroleno inibe a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético ao limitar a capacidade do Ca^{2+} e da calmodulina de ativar a RYR-1 (Fruen *et al.*, 1997). O RYR-1 e o canal de Ca^{2+} do tipo L estão justapostos, associando-se numa junção triádica formada entre o túbulo T e o retículo sarcoplasmático. O canal do tipo L com sua localização no túbulo T serve como sensor de voltagem para receber o sinal de ativação despolarizante. O íntimo acoplamento das duas proteínas na tríade, juntamente com numerosas proteínas moduladores nas duas organelas e no citoplasma circundante, regula a liberação do Ca^{2+} e a resposta a ele (Lehmann-Horn e Jurkat-Rott, 1999).

O resfriamento rápido, a inalação de oxigênio a 100% e o controle da acidose devem ser considerados como terapia adjuvante na hipertermia maligna. O declínio nas taxas de mortalidade por hipertermia maligna está ligado ao reconhecimento dessa condição pelos anestesiológicos e à eficácia do dantroleno.

Os pacientes com doença do núcleo central, assim denominada em virtude da presença de núcleos miofibrilares observados em amostras de biópsia de fibras musculares de contração lenta, apresentam fraqueza muscular na lactância e desenvolvimento motor tardio. Esses indivíduos exibem alta suscetibilidade à hipertermia maligna com a combinação de um anestésico e bloqueador neuromuscular despolarizante. A doença do núcleo central tem 5 variantes alélicas de *RyR-1* em comum com a hipertermia maligna. Os pacientes com outras síndromes musculares ou distonias também apresentam uma frequência aumentada de contraturas e hipertermia durante a anestesia. A succinilcolina em indivíduos suscetíveis também induz *rigidez do músculo masseter*, que pode complicar a inserção de um tubo endotraqueal e o controle das vias respiratórias. Essa condição tem sido correlacionada com uma mutação no gene que codifica a subunidade α do canal de Na^+ sensível à voltagem (Vita *et al.*, 1995). A rigidez do músculo masseter pode constituir um sinal precoce de início de hipertermia maligna se a combinação anestésica for mantida (Hopkins, 2000).

Paralisia respiratória. O tratamento da paralisia respiratória que surge em decorrência de uma reação adversa ou dose excessiva de um agente bloqueador neuromuscular deve consistir em respiração artificial sob pressão positiva com oxigênio e manutenção de

vias respiratórias desobstruídas até a recuperação da respiração normal. Com o uso dos agentes bloqueadores competitivos, essa recuperação pode ser acelerada pela administração de *metilssulfato de neostigmina* (0,5-2 mg IV) ou de *edrofônio* (10 mg IV, repetidos conforme necessário) (Watkins, 1994).

Estratégias de intervenção para outros efeitos tóxicos. A neostigmina só antagoniza efetivamente a ação bloqueadora muscular esquelética dos agentes bloqueadores competitivos e pode agravar efeitos colaterais como a hipotensão ou induzir broncospasmo. Em tais circunstâncias, podem-se administrar *aminas simpaticomiméticas* para manter a pressão arterial. Administram-se *atropina* ou *glicopirrolato* para contrabalançar a estimulação muscarínica. Os *anti-histamínicos* são definitivamente benéficos para combater as respostas que acompanham a liberação de histamina, em particular quando administrados antes do agente bloqueador neuromuscular.

Absorção, destino e excreção. Os agentes bloqueadores neuromusculares de amônio quaternário são pouco e irregularmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, fato bem conhecido dos índios sul-americanos, que comiam impunemente a carne da caça morta com flechas envenenadas por curare. A absorção a partir dos locais intramusculares é adequada. Obtém-se um rápido início de ação com a administração intravenosa. Naturalmente, os agentes mais potentes devem ser administrados em concentrações menores, e os processos de difusão retardam sua velocidade de início de ação.

Quando se administram agentes bloqueadores competitivos de ação longa, como a *d-curarina* e o *pancurônio*, o bloqueio pode diminuir depois de 30 min, devido à redistribuição do fármaco; contudo, o bloqueio residual e os níveis plasmáticos do fármaco persistem por períodos mais prolongados. As doses subsequentes exibem uma redistribuição diminuída. Os agentes de ação longa podem acumular-se com múltiplas doses.

Os esteróides de amônio contêm grupos ésteres que são hidrolisados no fígado. Tipicamente, os metabólitos têm cerca de metade da atividade do composto original e contribuem para o perfil de relaxamento total. Os esteróides de amônio de duração de ação intermediária, como o *vecurônio*, o *rocurônio* e o *rapacúrio* (ver Quadro 9.1), são mais rapidamente depurados pelo fígado que o *pancurônio* e o *pipecurônio*. O término mais rápido do bloqueio neuromuscular com compostos de duração intermediária favorece mais a administração de doses sequenciais desses agentes que o uso de uma dose única de um agente bloqueador neuromuscular de longa duração (Savarese *et al.*, 2000).

O *atracúrio* é convertido em metabólitos menos ativos por esterases plasmáticas e degradação espontânea. Essas vias alternativas de metabolismo são responsáveis pelo fato de o *atracúrio* não exibir aumento de sua meia-vida em pacientes com comprometimento da função renal. Por conseguinte, constitui o agente de escolha nessas condições (Hunter, 1994). O *mivacúrio* possui uma suscetibilidade ainda maior à catálise pela *butirilcolinesterase*, o que lhe confere a mais curta duração de ação entre os bloqueadores não-despolarizantes.

A duração de ação extremamente breve da succinilcolina também se deve em grande parte à sua rápida hidrólise pela *butirilcolinesterase* hepática e plasmática. Entre os pacientes ocasionais que apresentam apnéia prolongada após a administração de succinilcolina ou *mivacúrio*, a maioria tem uma *colinesterase* plasmática atípica ou uma deficiência da enzima devido a variações alélicas (Pantuck, 1993; Primo-Parmo *et al.*, 1996), doença hepática ou renal ou algum distúrbio nutricional; todavia, em alguns deles, a atividade enzimática no plasma apresenta-se normal (Whittaker, 1986).

Usos terapêuticos

O principal uso clínico dos agentes bloqueadores neuromusculares é como adjuvante na anestesia cirúrgica para obter relaxamen-

to da musculatura esquelética, em particular da parede abdominal, facilitando assim as manipulações operatórias. Como o relaxamento muscular já não depende mais da profundidade da anestesia geral, é suficiente um grau muito mais superficial de anestesia. Tal situação tem vantagens óbvias, visto que minimiza o risco de depressão respiratória e cardiovascular. Além disso, verifica-se um encurtamento do período de recuperação pós-anestésica.

Apesar dessas considerações, os agentes bloqueadores neuromusculares não podem ser utilizados para substituir uma profundidade inadequada da anestesia nos planos cirúrgicos. Nesse caso, com efeito, pode haver um risco de respostas reflexas a estímulos dolorosos e recordação consciente. O relaxamento muscular também é valioso em diversos procedimentos ortopédicos, como a correção de luxações e o alinhamento de fraturas. Os agentes bloqueadores neuromusculares de curta duração são freqüentemente utilizados para facilitar a intubação com um tubo endotraqueal e têm sido empregados para facilitar a laringoscopia, a broncoscopia e a esofagoscopia em combinação com um anestésico geral.

Os agentes bloqueadores neuromusculares são administrados por via parenteral e quase sempre por via intravenosa. Por serem fármacos potencialmente perigosos, devem ser administrados a pacientes apenas por anestesiológicos e outros médicos com amplo treinamento em seu uso e em condições nas quais se disponha imediatamente de recursos para reanimação respiratória e cardiovascular. Informações detalhadas sobre a posologia e a monitoração do grau de relaxamento muscular podem ser encontradas em compêndios de anesthesiologia (Pollard, 1994; Savarese *et al.*, 2000).

Medida do bloqueio neuromuscular nos seres humanos. A avaliação do bloqueio neuromuscular é habitualmente efetuada pela estimulação do nervo ulnar. As respostas são monitoradas a partir dos potenciais de ação compostos ou da tensão muscular desenvolvida no músculo adutor do polegar. As respostas a estímulos repetitivos ou tetânicos são mais úteis para a avaliação do bloqueio de transmissão, visto que as medidas individuais da tensão de contração muscular devem ser relacionadas com valores de controle obtidos antes da administração dos fármacos. Por conseguinte, as categorias de estímulo, como “seqüência de 4” ou “duplo surto” ou as respostas à estimulação tetânica constituem os procedimentos preferidos (Waud e Waud, 1972; Drenck *et al.*, 1989). As velocidades de início do bloqueio e da recuperação são mais rápidas na musculatura das vias respiratórias (mandíbula, laringe e diafragma) que no polegar. Por conseguinte, a intubação traqueal pode ser efetuada antes da instalação do bloqueio completo no músculo adutor do polegar, enquanto a recuperação parcial da função desse músculo permite uma recuperação suficiente da respiração para extubação (Savarese *et al.*, 2000). As diferenças na velocidade de instalação do bloqueio, recuperação do bloqueio e sensibilidade intrínseca entre o músculo estimulado e os músculos da laringe, do abdome e do diafragma devem ser consideradas.

Uso para prevenção de traumatismo durante a terapia eletroconvulsiva. Em certas ocasiões, a terapia eletroconvulsiva para distúrbios psiquiátricos é complicada por traumatismo do paciente; as convulsões induzidas podem causar luxações ou fraturas. Como o componente muscular da convulsão não é essencial para o benefício do procedimento, são administrados agentes bloqueadores neuromusculares e tiopental. A combinação do agente bloqueador, do anestésico e da depressão pós-ictal resulta habitualmente em depressão respiratória ou apnéia temporária. Deve-se dispor sempre de um tubo endotraqueal e de oxigênio. Deve-se introduzir uma cânula orofaríngea logo após o relaxamento dos músculos da mandíbula (após a convulsão), e devem-se tomar providências para evitar a aspiração de muco e de saliva. A succinilcolina ou o mivacúrio são mais freqüentemente utilizados em virtude da brevidade do relaxamento produzido. Pode-se aplicar um manguito a uma extremidade para evitar os efeitos do fármaco nesse membro; as evidências de uma terapia eletroconvulsiva eficaz são fornecidas pela contração do grupo de músculos protegidos.

Controle dos espasmos musculares. Diversos agentes, muitos dos quais exibem eficácia bastante limitada, têm sido utilizados no

tratamento da espasticidade envolvendo neurônio α -motor com o objetivo de aumentar a capacidade funcional e aliviar o desconforto. Alguns agentes que atuam no SNC em centros superiores ou na medula espinhal são considerados no Cap. 22. Incluem o baclofeno, os benzodiazepínicos e a tizandina. A toxina botulínica e o dantroleno atuam periféricamente.

A bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum* produz uma família de toxinas dirigidas contra proteínas pré-sinápticas e que bloqueiam a liberação de acetilcolina (ACh) (ver Cap. 6). A toxina botulínica A, ao bloquear a liberação de ACh, produz paralisia flácida do músculo esquelético e atividade diminuída das sinapses colinérgicas simpáticas e parassimpáticas. A inibição dura várias semanas até 3-4 meses e a restauração da função exige crescimento do nervo. Pode haver desenvolvimento de imunoresistência com o uso contínuo (Davis e Barnes, 2000).

Originalmente aprovada para o tratamento do estrabismo e do blefarospasmo, bem como para espasmos hemifaciais, a toxina botulínica teve seu uso ampliado no tratamento de espasmos e distonias, como disfonias espasmódicas adutoras, distonia oromandibular, distonia cervical e espasmos associados ao esfíncter esofágico inferior e fissuras anais. Suas aplicações dermatológicas incluem o tratamento da hiperidrose das palmas das mãos e axilas, que se mostram resistentes a medicamentos tópicos e iontoforéticos, e remoção de rugas faciais associadas a estimulação nervosa e atividade muscular excessivas. O tratamento consiste em injeções intramusculares ou intradérmicas locais (Boni *et al.*, 2000).

Além de seu uso no tratamento do ataque agudo de hipertermia maligna (ver anteriormente), o dantroleno também tem sido explorado no tratamento da espasticidade da hiper-reflexia. Devido à sua ação periférica, o dantroleno causa fraqueza generalizada. Por conseguinte, seu uso deve ser reservado para pacientes não-ambulatoriais com espasticidade grave. Foi relatada a ocorrência de hepatotoxicidade com uso contínuo, exigindo provas de função hepática (Kita e Goodkin, 2000).

NEUROTRANSMISSÃO GANGLIONAR

Sabe-se há muito tempo que a neurotransmissão nos nervos autônomos é um processo muito mais complexo que aquele descrito por um sistema de neurotransmissor-receptor único. Os registros intracelulares revelam pelo menos 4 alterações diferentes no potencial, que podem ser desencadeadas por estimulação do nervo pré-ganglionar (Eccles e Libet, 1961; Weight *et al.*, 1979) (Fig. 9.4). O evento primário envolve uma rápida despolarização de locais pós-sinápticos pela ACh. Os receptores são nicotínicos e a via mostra-se sensível a agentes bloqueadores clássicos, como o hexametônio e o trimetafano. A ativação dessa via primária dá origem a um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) inicial. Essa rápida despolarização deve-se primariamente a uma corrente de Na^+ e, talvez, de Ca^{2+} de orientação interna através de um tipo neuronal de canal receptor nicotínico. Foram identificadas múltiplas subunidades do receptor nicotínico ou seus mRNA ($\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$, $\beta 4$) nos gânglios, com presença de $\alpha 3$ e $\beta 2$ em abundância.

Um potencial de ação é gerado no neurônio pós-ganglionar quando o PEPS inicial atinge uma amplitude crítica. Nos gânglios simpáticos de mamíferos *in vivo*, pode ser necessária a ativação de múltiplas sinapses antes de a transmissão ser eficaz. Não existem placas terminais distintas com localização focal de receptores nos gânglios; com efeito, os receptores são encontrados nos dendritos e nos corpos das células nervosas.

A aplicação iontoforética de ACh ao gânglio resulta numa despolarização com latência de menos de 1 ms; observa-se um declínio no decorrer de um período de 10-50 ms (Ascher *et al.*, 1979). As medidas das condutâncias

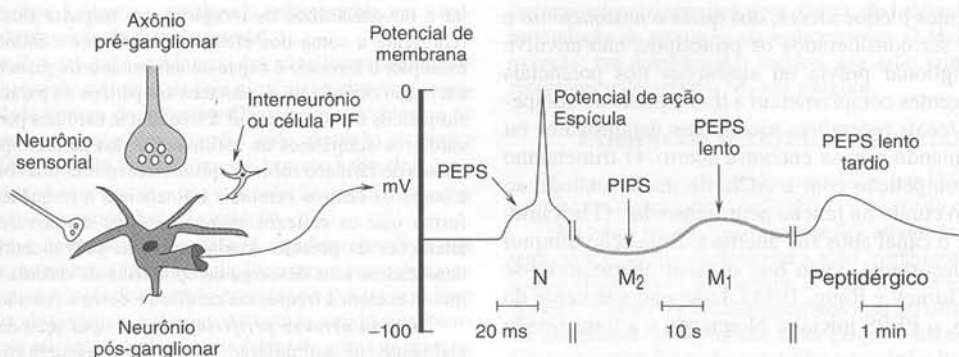


Fig. 9.4 Representação das células ganglionares autônomas e os potenciais excitatório e inibitório pós-sinápticos (PEPS e PIPS) registrados a partir do corpo da célula nervosa pós-ganglionar após estimulação da fibra nervosa pré-ganglionar.

- O PEPS inicial, quando de magnitude suficiente, desencadeia um potencial de ação em ponta, seguido de um PIPS lento, PEPS lento e PEPS lento tardio. O PIPS lento e o PEPS lento não são observados em todos os gânglios. Acredita-se que os eventos elétricos subsequentes não desencadeiam espículas diretamente, mas aumentam ou diminuem a probabilidade de um PEPS subsequente atingir um limiar para deflagrar uma espícula. Outros interneurônios, como as células pequenas intensamente fluorescentes que contêm catecolaminas, e terminações axônicas de neurônios aferentes sensoriais também liberam transmissores e supostamente influenciam os potenciais lentos do neurônio pós-ganglionar. Diversos receptores colinérgicos, peptidérgicos, adrenérgicos e de aminoácidos são encontrados nos dendritos e corpos do neurônio pós-ganglionar e dos interneurônios. A terminação pré-ganglionar libera acetilcolina e peptídeos; os interneurônios armazenam e liberam catecolaminas, aminoácidos e peptídeos; e as terminações nervosas aferentes sensoriais liberam peptídeos. O PEPS inicial é mediado através dos receptores nicotínicos (N), enquanto o PIPS e o PEPS lentos são mediados através dos receptores muscarínicos M_1 e M_2 , e o PEPS lento tardio, por vários tipos de receptores peptidérgicos, conforme explicado detalhadamente no texto. (Segundo Weight *et al.*, 1979; Jan e Jan, 1983; Elfvin *et al.*, 1993.)

em canais isolados indicam que as características dos canais receptores nicotínicos dos gânglios e da junção neuromuscular são muito semelhantes.

Os eventos secundários que acompanham a despolarização inicial são insensíveis ao hexametônio ou a outros antagonistas nicotínicos. Incluem o PEPS lento, o PEPS lento tardio e um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). O PEPS lento é gerado pela ação da ACh sobre os receptores muscarínicos, sendo bloqueado pela atropina ou por antagonistas seletivos para receptores muscarínicos M_1 (ver Cap. 7). O PEPS lento possui latência mais prolongada e duração de 30-60 s. Já o PEPS lento tardio dura vários minutos e é desencadeado pela ação de peptídeos liberados das terminações nervosas pré-sinápticas ou de interneurônios em gânglios específicos (Dun, 1983). Os peptídeos e a ACh podem ser liberados da mesma terminação nervosa, porém a maior estabilidade do peptídeo no gânglio estende sua esfera de influência para locais pós-sinápticos além daqueles na proximidade imediata da terminação nervosa. Os PEPS lentos resultam da diminuição da condutância do K^+ (Weight *et al.*, 1979). A condutância do K^+ , que foi denominada *corrente M*, regula a sensibilidade da célula a eventos repetitivos de despolarização rápida (Adams *et al.*, 1982).

À semelhança do PEPS lento, o PIPS não é afetado pelos agentes bloqueadores clássicos dos receptores nicotínicos. Foram reunidas evidências eletrofisiológicas e morfológicas substanciais sugerindo que as catecolaminas participam na geração do PIPS. A dopamina e a norepinefrina causam hiperpolarização dos gânglios e tanto o PIPS quanto a hiperpolarização induzida pelas catecolaminas são bloqueados por antagonistas dos receptores α -adrenérgicos. Como o PIPS é sensível, na maioria dos sistemas, ao bloqueio pela atropina por antagonistas α -adrenérgicos, é possível que a ACh liberada na terminação pré-ganglionar atue sobre um interneurônio contendo catecolaminas, estimulando a liberação de dopamina ou de norepinefrina; por sua vez, a catecolamina produz hiperpolarização (um PIPS) da célula ganglionar (Eccles e Libet, 1961). Pelo menos em alguns gânglios, a ligação muscarínica no PIPS é mediada através de receptores muscarínicos M_2 (ver Cap. 7). Estudos histoquímicos indicam a presença de células contendo catecolaminas nos gânglios. Essas células incluem as células pequenas intensamente fluorescentes (PIF) que contêm dopamina ou norepinefrina e terminações nervosas adrenérgicas. Os detalhes da ligação funcional entre as células PIF e o mecanismo eletrogênico do PIPS ainda não foram elucidados (Eränkő *et al.*, 1980).

A importância relativa das vias secundárias e até mesmo a natureza dos transmissores de modulação parecem diferir entre gânglios individuais e

entre os gânglios simpáticos e parassimpáticos. Diversos peptídeos, incluindo o hormônio de liberação do hormônio luteinizante, a substância P, a angiotensina, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, o polipeptídeo intestinal vasoativo, o neuropeptídeo Y e as encefalinas, foram identificados nos gânglios por imunofluorescência. Parecem estar localizados em determinados corpos celulares, fibras nervosas ou células PIF; são liberados através de estimulação nervosa; e, presumivelmente, medeiam o PEPS lento tardio (Dun, 1983; Elfvin *et al.*, 1993). Sabe-se que outras substâncias neurotransmissoras, como a 5-hidroxitriptamina e o ácido γ -aminobutírico, modificam a transmissão ganglionar. Os detalhes precisos de suas ações moduladoras ainda não foram esclarecidos, mas parecem estar mais estreitamente associadas ao PEPS lento tardio e à inibição da corrente M em vários gânglios. Deve-se ressaltar que os eventos sinápticos secundários só modulam o PEPS inicial. Os agentes bloqueadores ganglionares convencionais são capazes de inibir completamente a transmissão ganglionar; o mesmo não pode ser dito dos antagonistas muscarínicos ou dos antagonistas α -adrenérgicos (ver Weight *et al.*, 1979; Volle, 1980).

Os fármacos que estimulam os locais receptores colinérgicos nos gânglios autônomos podem ser agrupados em duas categorias principais. O primeiro grupo consiste naqueles com especificidade nicotínica, incluindo a própria nicotina. Seus efeitos excitatórios sobre os gânglios instalam-se rapidamente, são bloqueados por antagonistas dos receptores nicotínicos ganglionares e simulam o PEPS inicial. O segundo é constituído por agentes como a *muscarina*, o *McN-A-343* e a *metacolina*. Seus efeitos excitatórios sobre os gânglios têm início tardio, são bloqueados por drogas semelhantes à atropina e simulam o PEPS lento.

Os agentes bloqueadores ganglionares que atuam sobre o receptor nicotínico podem ser classificados em 2 grupos. O primeiro grupo inclui os fármacos que estimulam inicialmente os gânglios por meio de uma ação semelhante à da ACh e, a seguir, os bloqueiam devido a uma despolarização persistente (p. ex., *nicotina*); a aplicação prolongada de nicotina resulta em dessensibilização do local receptor colinérgico e em bloqueio contínuo. (Ver revisão por Volle, 1980.) O bloqueio dos gânglios autônomos produzido pelo

segundo grupo de agentes bloqueadores, dos quais o *hexametônio* e o *trimetafano* podem ser considerados os protótipos, não envolve uma estimulação ganglionar prévia ou alterações nos potenciais ganglionares. Esses agentes comprometem a transmissão ao competir com a ACh pelos locais receptores nicotínicos ganglionares ou ao bloquear o canal quando este se encontra aberto. O trimetafano atua através de sua competição com a ACh, de modo análogo ao mecanismo de ação do curare na junção neuromuscular. O hexametônio parece bloquear o canal após sua abertura. Essa ação diminui a duração do fluxo decorrente, visto que o canal aberto torna-se ocluído ou fechado (Gurney e Rang, 1984). Independentemente do mecanismo envolvido, o PEPS inicial é bloqueado e a transmissão ganglionar é inibida.

FÁRMACOS ESTIMULADORES GANGLIONARES

História. Dois alcalóides naturais, a nicotina e a lobelina, exercem ações periféricas mediante o estímulo dos gânglios autônomos. A nicotina (ver Fig. 9.5) foi isolada pela primeira vez das folhas do tabaco, *Nicotiana tabacum*, por Posselt e Reiman, em 1828. Orfila iniciou os primeiros estudos farmacológicos do alcalóide em 1843. Langley e Dickinson (1889) aplicaram nicotina ao gânglio cervical superior de coelhos por meio de pincelagem e demonstraram que seu local de ação era o gânglio, mais que a fibra nervosa pré-ganglionar ou pós-ganglionar. A lobelina, obtida de *Lobelia inflata*, possui muitas das mesmas ações que a nicotina, porém é menos potente.

Diversos compostos sintéticos também exibem ações proeminentes nos locais receptores ganglionares. As ações dos compostos "ônio", dos quais o protótipo mais simples é o tetrametilamônio (TMA), foram exploradas com considerável detalhe na última metade do século XIX e no início do século XX.

Nicotina

A nicotina tem considerável importância médica em virtude de sua toxicidade, presença no tabaco e tendência a produzir dependência nos usuários. Os efeitos crônicos da nicotina e os efeitos adversos do uso crônico do tabaco são considerados no Cap. 24.

A nicotina é um dos poucos alcalóides líquidos naturais. Trata-se de uma base volátil ($pK_a = 8,5$) incolor, que se torna acastanhada e adquire o odor do tabaco quando exposta ao ar.

Ações farmacológicas. As alterações complexas e freqüentemente imprevisíveis que ocorrem no corpo após a administração de nicotina não apenas se devem às suas ações sobre uma variedade de locais neuroefetores e quimiossensíveis, como também ao fato de o alcalóide ser capaz de estimu-

lar e dessensibilizar os receptores. A resposta final em qualquer sistema representa a soma dos efeitos estimulantes e inibitórios da nicotina. Por exemplo, o fármaco é capaz de aumentar a freqüência cardíaca por meio da excitação dos gânglios cardíacos simpáticos ou paralisia dos gânglios parassimpáticos e pode diminuir a freqüência cardíaca por paralisia dos gânglios cardíacos simpáticos ou estimulação dos parassimpáticos. Além disso, os efeitos do fármaco sobre os quimiorreceptores dos corpos carotídeo e aórtico e sobre os centros cerebrais influenciam a freqüência cardíaca, da mesma forma que os reflexos compensatórios cardiovasculares decorrentes de alterações da pressão arterial causadas pela nicotina. Por fim, a nicotina desencadeia uma descarga de epinefrina da medula supra-renal e esse hormônio acelera a freqüência cardíaca e eleva a pressão arterial.

Sistema nervoso periférico. A principal ação da nicotina consiste, inicialmente, na estimulação transitória e, posteriormente, numa depressão mais persistente de todos os gânglios autônomos. A nicotina em pequenas doses estimula diretamente as células ganglionares e pode facilitar a transmissão de impulsos. Quando são aplicadas doses maiores do fármaco, a estimulação inicial é acompanhada muito rapidamente de um bloqueio da transmissão. Apesar de o estímulo das células ganglionares coincidir com sua despolarização, a depressão da transmissão por doses adequadas de nicotina ocorre tanto durante a despolarização quanto após seu desaparecimento. A nicotina também exerce uma ação bifásica sobre a medula supra-renal; sua administração em pequenas doses desencadeia a descarga de catecolaminas, enquanto doses maiores impedem sua liberação em resposta à estimulação dos nervos esplâncnicos.

Os efeitos da nicotina sobre a junção neuromuscular assemelham-se aos observados nos gânglios. Todavia, com exceção do músculo de aves e do músculo de mamífero desnervado, a fase de estimulação é em grande parte obscurecida pela paralisia que se desenvolve rapidamente. No estágio posterior, a nicotina também provoca bloqueio neuromuscular por dessensibilização dos receptores.

A nicotina, como a ACh, estimula diversos receptores sensoriais, incluindo: mecanorreceptores que respondem ao estiramento ou à compressão da pele, mesentério, língua, pulmão e estômago; quimiorreceptores do corpo carotídeo; receptores térmicos da pele e da língua e receptores para a dor. A administração prévia de hexametônio impede a estimulação dos receptores sensoriais pela nicotina, porém tem pouco ou nenhum efeito sobre a ativação dos receptores sensoriais por estímulos fisiológicos.

Sistema nervoso central. A nicotina estimula acentuadamente o SNC. Sua administração em baixas doses produz analgesia fraca; com doses maiores, os tremores que levam a convulsões em doses tóxicas tornam-se evidentes. A excitação da respiração constitui uma ação proeminente da nicotina; apesar de doses elevadas atuarem diretamente sobre a bulbo, as doses menores aumentam reflexamente a respiração pela excitação dos quimiorreceptores nos corpos carotídeo e aórtico. A estimulação do SNC com grandes doses é acompanhada de depressão, ocorrendo morte por insuficiência respiratória, devido à paralisia central e ao bloqueio periférico dos músculos da respiração.

A nicotina induz vômitos em decorrência de suas ações tanto centrais quanto periféricas. O componente central da resposta de vômitos se deve à estimulação da zona de gatilho quimiorreceptora emética na área postrema do bulbo. Além disso, a nicotina ativa nervos aferentes vagais e espinhais que formam a entrada sensorial das vias reflexas envolvidas no ato do vômito. Estudos de centros superiores isolados do cérebro e da medula espinhal revelam que os locais primários de ação da nicotina no SNC são pré-juncionais, determinando a liberação de outros transmissores. Por conseguinte, as ações estimulantes e de prazer-recompensa da nicotina parecem resultar da liberação de aminoácidos excitatórios, dopamina e outras aminas biogênicas de vários centros do SNC (MacDermott et al., 1999).

A exposição crônica à nicotina em vários sistemas provoca aumento na densidade ou no número de receptores nicotínicos (ver Di Chiara et al., 2000; Stitzel et al., 2000). Apesar de os detalhes do mecanismo envolvido ainda não terem sido elucidados, a resposta pode ser compensatória à dessensibilização da função dos receptores pela nicotina.

Sistema cardiovascular. Quando administrada por via intravenosa a cães, a nicotina tipicamente aumenta a freqüência cardíaca e a pressão arterial, a última constituindo habitualmente uma resposta mais persistente. Em geral, as respostas cardiovasculares à nicotina devem-se à estimulação dos gânglios simpáticos e da medula supra-renal, juntamente com a descarga de catecolaminas das terminações nervosas simpáticas. A ativação de quimiorreceptores dos corpos aórtico e carotídeo também contribui para a

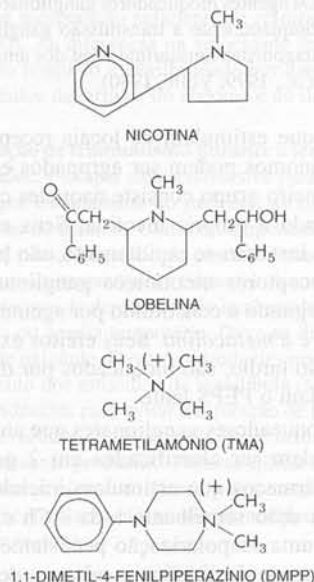


Fig. 9.5 Estimulantes ganglionares.

resposta simpaticomimética à nicotina, resultando reflexamente em vasoconstricção, taquicardia e elevação da pressão arterial.

Trato gastrointestinal. A ativação combinada dos gânglios parassimpáticos e das terminações nervosas colinérgicas pela nicotina resulta em aumento do tônus e da atividade motora do intestino. Observa-se a ocorrência de náuseas, vômitos e, em certas ocasiões, diarreia após absorção sistêmica de nicotina num indivíduo que não foi previamente exposto à nicotina.

Glândulas exócrinas. A nicotina provoca estimulação inicial das secreções salivares e brônquicas, acompanhada de inibição.

Absorção, destino e excreção. A nicotina é rapidamente absorvida pelas vias respiratórias, membranas bucais e pele. Ocorreram casos de envenenamento grave em consequência de absorção percutânea. Por ser uma base relativamente forte, sua absorção no estômago é limitada, sendo sua absorção intestinal muito mais eficiente. A nicotina na forma de goma de mascar, por ser mais lentamente absorvida que a nicotina inalada, tem uma duração maior dos efeitos. O cigarro médio contém 6-11 mg de nicotina e fornece ao fumante cerca de 1-3 mg de nicotina por via sistêmica; a biodisponibilidade pode aumentar até 3 vezes com a intensidade da tragada e a técnica do fumante (Henningfield, 1995; Benowitz, 1998). A nicotina está disponível em várias formas posológicas para ajudar a abstinência do uso de tabaco. A eficácia resulta primariamente da prevenção de uma síndrome de abstinência. A nicotina pode ser administrada por via oral na forma de goma (nicotina polacrilex), emplastro transdérmico, spray nasal e inalador de vapor. As primeiras 2 formas são mais amplamente utilizadas e o objetivo consiste em obter uma concentração plasmática contínua de nicotina inferior às concentrações sanguíneas venosas após o fumo de cigarros. As concentrações sanguíneas arteriais imediatamente após a inalação podem ser até 10 vezes maiores do que as concentrações venosas. A eficácia dessas formas posológicas anteriormente citadas na produção de abstinência do tabagismo aumenta quando associada a aconselhamento e terapia de motivação (Henningfield, 1995; Fant *et al.*, 1999; Benowitz, 1999; ver também Cap. 24).

Cerca de 80-90% da nicotina são alterados no corpo, principalmente no fígado, mas também nos rins e nos pulmões. A cotinina é o principal metabólito, enquanto a nicotina-1'-N-óxido e a 3-hidroxicotinina e metabólitos conjugados são encontrados em menores quantidades (Benowitz, 1998). O perfil dos metabólitos e a taxa de metabolismo parecem ser semelhantes no fumante e no não-fumante. A meia-vida da nicotina após inalação ou administração parenteral é de cerca de 2 h. Tanto a nicotina quanto seus metabólitos são rapidamente eliminados pelos rins. A taxa de excreção urinária de nicotina depende do pH da urina; a excreção diminui quando a urina é alcalina. A nicotina também é excretada no leite de mulheres que fumam durante a lactação. O leite de fumantes inveteradas pode conter 0,5 mg/l.

Envenenamento agudo por nicotina. O envenenamento por nicotina pode ocorrer em consequência de ingestão acidental de sprays de inseticidas contendo nicotina ou em crianças que ingerem produtos do tabaco. A dose de nicotina agudamente fatal para um adulto é, provavelmente, de cerca de 60 mg da base. Em geral, o tabaco fumado contém 1-2% de nicotina. Aparentemente, a absorção gástrica de nicotina proveniente do tabaco por via oral é tardia, devido ao esvaziamento gástrico lento, de modo que o vômito causado pelo efeito central da fração inicialmente absorvida pode remover grande parte do tabaco que ainda permanece no trato gastrointestinal.

O aparecimento dos sintomas de envenenamento agudo e grave por nicotina é rápido; os sintomas consistem em náuseas, salivação, dor abdominal, vômitos, diarreia, sudorese fria, cefaléia, tontura, alteração da audição e da visão, confusão mental e fraqueza acentuada. A seguir, ocorrem desmaio e prostração; a pressão arterial cai; a respiração torna-se difícil; o pulso fica fraco, rápido e irregular, e o colapso pode ser acompanhado de convulsões terminais. A morte pode ocorrer em poucos minutos por insuficiência respiratória.

Terapia. Deve-se induzir o vômito com xarope de ipeca ou fazer uma lavagem gástrica. As soluções alcalinas devem ser evitadas. A seguir, deve-se introduzir uma pasta de carvão ativado pelo tubo, deixando-a no estômago. Pode ser necessária assistência respiratória, bem como tratamento do choque.

Outros estimulantes ganglionares

A estimulação dos gânglios pelo tetrametilamônio (TMA) ou pelo iodeto de 1,1-dimetil-4-fenilpiperazínio (DMPP) difere daquela produzida pela nicotina, visto que a estimulação inicial não é seguida de ação bloqueadora dominante. O DMPP é cerca de 3 vezes mais potente que a nicotina e ligeiramente mais seletivo para gânglios. Embora os parassimpaticomiméticos

cos estimulem os gânglios, seus efeitos são habitualmente obscurecidos pela estimulação de outros locais neuroefetores. O McN-A-343 representa uma exceção; em determinados tecidos, sua ação primária parece ocorrer nos receptores muscarínicos M₁ nos gânglios.

FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

A diversidade química dos compostos que bloqueiam os gânglios autônomos sem causar estimulação prévia é mostrada na Fig. 9.6.

História e relação entre estrutura e atividade. Embora Marshall (1913) tenha sido o primeiro a descrever a ação "paralisante nicotínica" do tetratila-mônio (TEA) sobre os gânglios, o TEA foi, em grande parte, ignorado até Acheson e Moe (1946) publicarem suas análises definitivas sobre os efeitos do íon no sistema cardiovascular e nos gânglios autônomos. Os sais de amônio bis-quaternários foram desenvolvidos e estudados independentemente por Barlow e Ing (1948) e por Paton e Zaimis (1952). O protótipo do fármaco bloqueador ganglionar nessa série, o hexametônio (C6), possui uma ponte de 6 grupos metileno entre os 2 átomos de nitrogênio quaternário (ver Fig. 9.6), tendo atividades bloqueadoras neuromusculares e muscarínicas mínimas.

Os trietilsulfônios, como os íons de amônio quaternários e bis-quaternários, exercem ações bloqueadoras ganglionares. Esse conhecimento levou ao desenvolvimento dos agentes bloqueadores ganglionares de sulfônio, como o trimetafano (ver Fig. 9.6). A mecamilamina, uma amina secundária, foi introduzida na terapia para a hipertensão em meados da década de 1950.

Propriedades farmacológicas. Quase todas as alterações fisiológicas observadas após a administração de agentes bloqueadores ganglionares podem ser previstas com razoável precisão mediante observação minuciosa da Fig. 6.1 e pelo conhecimento da divisão do sistema nervoso autônomo que exerce o controle dominante de vários órgãos (Quadro 9.4). Assim, por exemplo, o bloqueio dos gânglios simpáticos interrompe o controle adrenérgico das arteríolas e resulta em vasodilatação, melhora do fluxo sanguíneo periférico em alguns leitos vasculares e queda da pressão arterial.

O bloqueio ganglionar generalizado também pode resultar em atonia da bexiga e do trato gastrointestinal, cicloplegia, xerostomia, diminuição da perspiração e, ao abolir as vias reflexas circulatórias, hipotensão postural. Tais alterações representam as manifestações geralmente indesejáveis do bloqueio ganglionar, que limitam seriamente a eficácia terapêutica dos agentes bloqueadores ganglionares.

Sistema cardiovascular. A importância do tônus simpático existente na determinação do grau de redução da pressão arterial por bloqueio ganglionar é ilustrada pela constatação de que a pressão arterial pode sofrer uma redução apenas mínima em indivíduos normotensos em decúbito, mas pode cair acentuadamente nos indivíduos sentados ou em posição ortostática. A hipotensão postural constitui um importante problema em pacientes ambulatoriais.

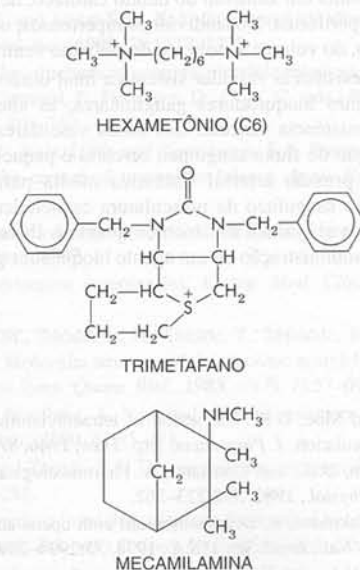


Fig. 9.6 Agentes bloqueadores ganglionares.

Quadro 9.4 Predomínio habitual do tônus simpático (adrenérgico) ou parassimpático (colinérgico) em diversos locais efetores, com consequentes efeitos do bloqueio ganglionar autônomo

LOCAL	TÔNUS PREDOMINANTE	EFEITO DO BLOQUEIO GANGLIONAR
Arteriolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação; aumento do fluxo sanguíneo periférico; hipotensão
Veias	Simpático (adrenérgico)	Dilatação; acúmulo periférico de sangue; diminuição do retorno venoso; redução do débito cardíaco
Coração	Parassimpático (colinérgico)	Taquicardia
Íris	Parassimpático (colinérgico)	Miíase
Músculo ciliar	Parassimpático (colinérgico)	Cicloplegia – foco para visão à distância
Trato gastrointestinal	Parassimpático (colinérgico)	Redução do tônus e da motilidade; prisão de ventre; diminuição das secreções gástricas e pancreáticas
Bexiga	Parassimpático (colinérgico)	Retenção urinária
Glândulas salivares	Parassimpático (colinérgico)	Xerostomia
Glândulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anidrose
Trato genital	Simpático e parassimpático	Diminuição da estimulação

riaes em uso de fármacos bloqueadores ganglionares, sendo aliviada, até certo ponto, pela atividade muscular e totalmente aliviada pelo decúbito.

As alterações da frequência cardíaca observadas após bloqueio ganglionar dependem em grande parte do tônus vagal existente. Nos seres humanos, a hipotensão é habitualmente acompanhada de taquicardia leve, sinal que indica bloqueio ganglionar bastante completo. Todavia, pode ocorrer uma redução se a frequência cardíaca já estiver inicialmente elevada.

Com frequência, o débito cardíaco é reduzido por agentes bloqueadores ganglionares em pacientes com função cardíaca normal, em virtude da redução do retorno venoso secundária à dilatação venosa e ao acúmulo periférico de sangue. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o bloqueio ganglionar frequentemente resulta em aumento do débito cardíaco, devido a uma redução da resistência periférica. Nos indivíduos hipertensos, ocorre diminuição do débito cardíaco, do volume sistólico e do trabalho ventricular esquerdo.

Apesar de a resistência vascular sistêmica total diminuir em pacientes que recebem agentes bloqueadores ganglionares, as alterações do fluxo sanguíneo e da resistência vascular dos leitos vasculares individuais são variáveis. A redução do fluxo sanguíneo cerebral é pequena, a não ser que ocorra queda da pressão arterial sistêmica média para menos de 50-60 mmHg. O fluxo sanguíneo da musculatura esquelética não é alterado, porém tanto o fluxo sanguíneo esplâncnico quanto o fluxo sanguíneo renal diminuem após a administração de um agente bloqueador ganglionar.

Absorção, destino e excreção. A absorção de compostos de amônio quaternário e sulfônio do trato entérico é incompleta e imprevisível, devendo-se tanto à capacidade limitada dessas substâncias ionizadas de penetrarem nas membranas celulares quanto à depressão dos movimentos de propulsão do intestino delgado e esvaziamento gástrico. Embora a absorção de mecamilamina seja menos irregular, existe o perigo de atividade intestinal reduzida, levando a um íleo paralítico franco.

Após absorção, os agentes bloqueadores de amônio quaternário e de sulfônio ficam primariamente restritos ao espaço extracelular e são excretados, em sua maior parte, de modo inalterado pelos rins. A mecamilamina concentra-se no fígado e nos rins e é lentamente excretada em sua forma inalterada.

Respostas adversas e reações graves. Entre as respostas adversas mais leves observadas, destacam-se distúrbios visuais, ressecamento da boca, sufusão conjuntival, disúria, diminuição da potência, calafrios subjetivos, prisão de ventre moderada, diarreia ocasional, desconforto abdominal, anorexia, pirose, náuseas, eructação e gosto amargo, sendo os sinais e sintomas de síncope causados pela hipotensão postural. As reações mais graves incluem hipotensão acentuada, prisão de ventre, síncope, íleo paralítico, retenção urinária e cicloplegia.

Usos terapêuticos. Dentre os agentes bloqueadores ganglionares que surgiram no cenário terapêutico, apenas a mecamilamina e o trimetafano são atualmente utilizados nos EUA.

Os agentes bloqueadores ganglionares foram suplantados por agentes superiores no tratamento da hipertensão crônica (ver Cap. 33). Além disso, dispõe-se de agentes alternativos para o controle das crises hipertensivas agudas (Murphy, 1995; ver Cap. 33). O único uso remanescente dos bloqueadores ganglionares numa crise hipertensiva é para o controle inicial da pressão arterial em pacientes com aneurisma aórtico dissecante agudo, especialmente quando condições preexistentes fazem com que o uso de antagonistas dos receptores β -adrenérgicos sejam uma contra-indicação relativa (Varon e Marik, 2000). Os agentes bloqueadores ganglionares são bem apropriados nessas circunstâncias, visto que não apenas reduzem a pressão arterial, como também inibem os reflexos simpáticos e, portanto, diminuem a velocidade de elevação da pressão no local da laceração. Em tais situações, faz-se uma infusão intravenosa de trimetafano numa velocidade de 0,5-3 mg/min, com monitoração freqüente da pressão arterial. Na ausência de sinais ou sintomas de isquemia renal, cerebral ou miocárdica, aumenta-se a dose até que a pressão esteja dentro da faixa normal baixa. O desaparecimento da dor constitui um sinal de que a dissecação foi interrompida. A desvantagem do trimetafano consiste no desenvolvimento de tolerância nas primeiras 48 h de terapia, o que está relacionado em parte com a retenção de líquidos.

Outro uso terapêutico dos agentes bloqueadores ganglionares é a produção de hipotensão controlada; pode-se procurar deliberadamente uma redução da pressão arterial durante a cirurgia para minimizar a hemorragia no campo operatório, reduzir a perda de sangue em diversos procedimentos ortopédicos e facilitar a cirurgia de vasos sanguíneos (Fukusaki *et al.*, 1999). O trimetafano, na forma de infusão, pode ser utilizado como alternativa ou em combinação com nitroprussiato de sódio, visto que alguns pacientes são resistentes ao último fármaco. O trimetafano atenua a estimulação simpaticoadrenal causada pelo nitroprussiato e reduz a dose necessária (Fahmy, 1985).

O trimetafano pode ser utilizado no controle da hiper-reflexia autônoma ou distrofia simpática reflexa. Tipicamente, essa síndrome é observada em pacientes com lesões da parte superior da medula espinhal e resulta de descarga simpática maciça. Como esses pacientes não apresentam inibição central normal do reflexo, o reflexo espinhal passa a ser dominante.

BIBLIOGRAFIA

- Acheson, G.H., and Moe, G.K. The action of tetraethylammonium ion on the mammalian circulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1946**, 87:220-236.
- Adams, P.R., Brown, D.A., and Constanti, A. Pharmacological inhibition of the M-current. *J. Physiol.*, **1982**, 332:223-262.
- Adams, P.R., and Sakmann, B. Decamethonium both opens and blocks endplate channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1978**, 75:2994-2998.
- Ascher, P., Large, W.A., and Rang, H.P. Studies on the mechanism of action of acetylcholine antagonists on rat parasympathetic ganglion cells. *J. Physiol.*, **1979**, 295:139-170.
- Barlow, R.B., and Ing, H.R. Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1948**, 3:298-304.
- Chang, C.C., and Lee, C.Y. Isolation of neurotoxins from the venom of *Bungarus multicinctus*, and their modes of neuromuscular blocking action. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **1963**, 144:241-257.
- Colquhoun, D., Dreyer, F., and Sheridan, R.E. The actions of tubocurarine at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol.*, **1979**, 293:247-284.
- Drenck, N.E., Ueda, N., Olsen, N.V., Engbaek, J., Jensen, E., Skovgaard, L.T., and Viby-Mogensen, J. Manual evaluation of residual curarization using double-

- burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*, **1989**, 70:578-581.
- Eccles, R.M., and Libet, B. Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia. *J. Physiol.*, **1961**, 157:484-503.
- Fahmy, N.R. Nitroprusside vs. a nitroprusside-trimethaphan mixture for induced hypotension: hemodynamic effects and cyanide release. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985**, 37:264-270.
- Fogdall, R.P., and Miller, R.D. Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with *d*-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. *Anesthesiology*, **1975**, 42:173-178.
- Fruen, B.R., Mickelson, J.R., and Louis, C.F. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272:26965-26971.
- Fukusaki, M., Miyako, M., Hara, T., Maekawa, T., Yamaguchi, K., and Sumikawa, K. Effects of controlled hypotension with sevoflurane anesthesia on hepatic function of surgical patients. *Eur. J. Anaesthesiol.*, **1999**, 16:111-116.
- Griffith, H.R., and Johnson, G.E. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*, **1942**, 3:418-420.
- Gurney, A.M., and Rang, H.P. The channel-blocking action of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. *Br. J. Pharmacol.*, **1984**, 82:623-642.
- Jan, Y.N., and Jan, L.Y. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of action at a distance in autonomic ganglia. *Trends Neurosci.*, **1983**, 6:320-325.
- Katz, B., and Miledi, R. A re-examination of curare action at the motor end plate. *Proc. R. Soc. Lond. [Biol.]*, **1978**, 203:119-133.
- Katz, B., and Thesleff, S. A study of the "desensitization" produced by acetylcholine at the motor end-plate. *J. Physiol. (Lond.)*, **1957**, 138:63-80.
- Langley, J.N., and Dickinson, W.L. On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connexion of different classes of nerve fibers with them. *Proc. R. Soc. Lond. [Biol.]*, **1889**, 46:423-431.
- Marshall, C.R. Studies on the pharmacological action of tetra-alkyl-ammonium compounds. *Trans. R. Soc. Edinb.*, **1913**, 1:17-40.
- Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., Stowell, M., and Unwin, N. Nicotinic acetylcholine receptor at 4.6 Å resolution: transverse tunnels in the channel wall. *J. Mol. Biol.*, **1999**, 288:765-786.
- Pantuck, E.J. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth. Analg.*, **1993**, 77:380-386.
- Primo-Parmo, S.L., Bartels, C.F., Wiersema, B., van der Spek, A.F., Innis, J.W., and La Du, B.N. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am. J. Hum. Genet.*, **1996**, 58:52-64.
- Sine, S.M., and Claudio, T. γ - and δ -subunits regulate the affinity and cooperativity of ligand binding to the acetylcholine receptor. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266:19369-19377.
- Smith, S.M., Brown, H.O., Toman, J.E.P., and Goodman, L.S. The lack of cerebral effects of *d*-tubocurarine. *Anesthesiology*, **1947**, 8:1-14.
- Unwin, N. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, **1993**, 229:1101-1124.
- Vita, G.M., Olckers, A., Jedlicka, A.E., George, A.L., Heiman-Patterson, T., Rosenberg, H., Fletcher, J.E., and Levitt, R.C. Masseter muscle rigidity associated with glycine1306-to-alanine mutation in the adult muscle sodium channel α -subunit gene. *Anesthesiology*, **1995**, 82:1097-1103.
- Waud, B.E., and Waud, D.R. The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*, **1972**, 37:413-416.
- Bowman, W.C., Prior, C., and Marshall, I.G. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990**, 604:69-81.
- Changeux, J.P., and Edelman, S.J. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **1998**, 21:959-980.
- Davis, E., and Barnes, M.P. Botulinum toxin and spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **2000**, 68:141-147.
- Di Chiara, G. Behavioral pharmacology and neurobiology of nicotine reward and dependence. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., and Gotti, C., eds.) Berlin, Springer-Verlag, **2000**, pp. 603-750.
- Dorkins, H.R. Suxamethonium—the development of a modern drug from 1906 to the present day. *Med. Hist.*, **1982**, 26:145-168.
- Dripps, R.D. The clinician looks at neuromuscular blocking drugs. In, *Neuromuscular Junction*. (Zaimis, E., ed.) Berlin, Springer-Verlag, **1976**, pp. 583-592.
- Dun, N.J. Peptide hormones and transmissions in sympathetic ganglia. In, *Autonomic Ganglia*. (Elfvin, L.G. ed.) New York, Wiley, **1983**, pp. 345-666.
- Durant, N.N., and Katz, R.L. Suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, **1982**, 54:195-208.
- Elfvin, L.G., Lindh, B., and Hokfelt, T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1993**, 16:471-507.
- Engel, A.G., Ohno, K., Milone, M., and Sine, S.M. Congenital myasthenic syndromes. New insights from molecular genetic and patch-clamp studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1998**, 841:140-156.
- Eränkő, O., Sonila, S., and Pääväranta, H., eds. *Histochemistry and Cell Biology of Autonomic Neurons, SIF Cells, and Paraneurons*. New York, Raven Press, **1980**.
- Fant, R.V., Owen, L.L., and Henningfield, J.E. Nicotine replacement therapy. *Primary Care*, **1999**, 26:633-652.
- Feldman, S.A., and Fauvel, N. Onset of neuromuscular block. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard, B.J., ed.) Oxford, Oxford University Press, **1994**, pp. 69-84.
- Gill, R.C. *White Waters and Black Magic*. New York, Holt, **1940**.
- Harper, N.J.N. Neuromuscular blockage: measurement and monitoring. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard, B.J., ed.) Oxford, Oxford University Press, **1994**, pp. 319-344.
- Henningfield, J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.*, **1995**, 333:1196-1203.
- Hopkins, P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br. J. Anaesth.*, **2000**, 85:118-128.
- Hunter, J.M. Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, **1994**, 102:2-5.
- Jurkat-Rott, K., McCarthy, T., and Lehmann-Horn, F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve*, **2000**, 23:4-17.
- Karlin, A., and Akabas, M.H. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron*, **1995**, 15:1231-1244.
- Kita, M., and Goodkin, D.E. Drugs used to treat spasticity. *Drugs*, **2000**, 59:487-495.
- Lehmann-Horn, F., and Jurkat-Rott, K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol. Rev.*, **1999**, 79:1317-1372.
- Lindstrom, J.M. The structures of neuronal nicotinic receptors. *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., Gotti, C., eds.) Berlin, Springer-Verlag, **2000**, pp. 101-162.
- MacDermott, A.B., Role, L.W., and Siegelbaum, S.A. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1999**, 22:443-485.
- McIntyre, A.R. *Curare: Its History, Nature and Clinical Use*. Chicago, University of Chicago Press, **1947**.
- Murphy, C. Hypertensive emergencies. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, **1995**, 13:973-1007.
- Numa, S., Noda, M., Takahashi, H., Tanabe, T., Toyosato, M., Furutani, Y., and Kikuyotani, S. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **1983**, 48(Pt. 1):57-69.
- Paterson, D., and Nordberg, A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog. Neurobiol.*, **2000**, 61:75-111.
- Paton, W.D.M., and Zaimis, E.J. The methonium compounds. *Pharmacol. Rev.*, **1952**, 4:219-253.
- Pollard, B.J. Interactions involving relaxants. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard, B.J., ed.) Oxford, Oxford University Press, **1994**, pp. 202-248.
- Sakmann, B. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Science*, **1992**, 256:503-512.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Savarese, J.J., Caldwell, J.E., Lein, C.A., and Miller, R.D. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In, *Anesthesia*, 5th ed. (Miller, R.D., ed.) Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp. 412-490.
- Stitzel, J.A., Leonard, S.S., and Collins, A.C. Genetic regulation of nicotine-related behaviors and brain nicotinic receptors. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., and Gotti, C., eds.) Berlin, Springer-Verlag, 2000, pp. 563-586.
- Taylor, P., Brown, R.D., and Johnson, D.A. The linkage between ligand occupation and response of the nicotinic acetylcholine receptor. In, *Current Topics in Membranes and Transport*. Vol. 18. (Kleinzeller, A., and Martin, B.R., eds.) New York, Academic Press, 1983, pp. 407-444.
- Taylor, P., Osaka, H., Molles, B., Keller, S.H., and Malany, S. Contributions of studies of the nicotinic receptor from muscle to defining structural and functional properties of ligand-gated ion channels. In, *Neuronal Nicotinic Receptors*. (Clementi, F., Fornasari, D., and Gotti, C., eds.) Berlin, Springer-Verlag, 2000, pp. 79-100.
- Van der Kloot, W., and Molgo, J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. *Physiol. Rev.*, 1994, 74:899-991.
- Varon, J., and Marik, P.E. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest*, 2000, 118:214-227.
- Volle, R.L. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In, *Pharmacology of Ganglionic Transmission*. (Kharkevich, D.A., ed.) Berlin, Springer-Verlag, 1980, pp. 281-312.
- Watkins, J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 1994, 102:6-10.
- Weight, F.F., Schulman, J.A., Smith, P.A., and Busis, N.A., Long-lasting synaptic potentials and the modulation of synaptic transmission. *Fed. Proc.*, 1979, 38:2084-2094.
- Whittaker, M. Cholinesterase. In, *Monographs in Human Genetics*. Vol. 11. (Beckman, L., ed.) Basel, S. Karger, 1986, p. 231.
- Zaimis, E. The neuromuscular junction: area of uncertainty. In, *Neuromuscular Junction*. (Zaimis, E., ed.) Berlin, Springer-Verlag, 1976, pp. 1-18.

CATECOLAMINAS, FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Brain B. Hoffman

As catecolaminas liberadas pelo sistema nervoso simpático e pela medula supra-renal atuam na regulação de inúmeras funções fisiológicas, em particular na integração das respostas a uma diversidade de estresses que, de outro modo, poderiam ameaçar os mecanismos homeostáticos. A norepinefrina é o principal neurotransmissor no sistema nervoso simpático periférico, enquanto a epinefrina constitui o principal hormônio secretado pela medula supra-renal nos mamíferos. Ocorre ativação do sistema nervoso simpático em resposta a diversos estímulos, incluindo atividade física, estresse psicológico, perda de sangue e muitas outras situações provocativas normais ou induzidas por doença. Em virtude da diversidade das funções mediadas ou modificadas pelo sistema nervoso simpático, os agentes que imitam, alteram ou antagonizam sua atividade mostram-se úteis no tratamento de numerosos distúrbios clínicos, incluindo hipertensão, choque cardiovascular, arritmias, asma e reações anafiláticas. Algumas dessas indicações são discutidas em outros capítulos (ver Caps. 28, 32, 33, 34 e 35).

As respostas fisiológicas e metabólicas que ocorrem após estimulação dos nervos simpáticos em mamíferos são habitualmente mediadas pelo neurotransmissor norepinefrina, embora determinados co-transmissores, como peptídeos, possam contribuir potencialmente para os efeitos simpáticos. Como parte da resposta ao estresse, a medula supra-renal também é estimulada, com consequente aumento das concentrações de epinefrina na circulação. A epinefrina funciona como hormônio, atuando em locais distantes na circulação. As ações dessas 2 catecolaminas são muito semelhantes em alguns locais, porém diferem significativamente em outros. Assim, p. ex., ambos os compostos estimulam o miocárdio. Entretanto, a epinefrina dilata os vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos, enquanto a norepinefrina causa constrição dos vasos sanguíneos na pele, na mucosa e nos rins.

A dopamina é uma terceira catecolamina de ocorrência natural. Apesar de ser encontrada predominantemente nos gânglios da base do sistema nervoso central (SNC), foram identificadas terminações nervosas dopaminérgicas, bem como receptores específicos dessa catecolamina, em outras partes do SNC e na periferia. O papel das catecolaminas no SNC é descrito de modo pormenorizado no Cap. 12 e em outras partes deste livro. Conforme esperado, as aminas simpaticomiméticas — catecolaminas de ocorrência natural e fármacos que imitam suas ações — e os antagonistas dos receptores adrenérgicos — agentes que bloqueiam os efeitos da estimulação simpática — constituem 2 dos grupos de agentes farmacológicos mais extensamente estudados.

Muitas das ações dos agonistas ou dos antagonistas que ativam ou inibem os receptores adrenérgicos podem ser compreendidas se

considerarmos os efeitos fisiológicos conhecidos das catecolaminas. Embora as catecolaminas endógenas, como a epinefrina, sejam algumas vezes utilizadas como fármacos, a maioria dos agonistas disponíveis consiste em análogos estruturais da epinefrina ou da norepinefrina. Esses compostos sintéticos exibem uma variedade de vantagens como agentes terapêuticos — p. ex., biodisponibilidade oral, duração de ação prolongada e especificidade para determinados subtipos de receptores adrenérgicos —, que servem para intensificar suas ações terapêuticas e diminuir os efeitos adversos potenciais. O presente capítulo trata da estrutura, da função celular e dos efeitos fisiológicos dos agonistas e antagonistas adrenérgicos.

I. CATECOLAMINAS E FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

A maioria das ações das catecolaminas e dos agentes simpaticomiméticos pode ser classificada em 7 grandes tipos: (1) ação excitatória periférica sobre determinados tipos de músculo liso, como os dos vasos sanguíneos que irrigam a pele, os rins e as mucosas, e sobre células glandulares, como aquelas das glândulas salivares e sudoríparas; (2) ação inibitória periférica sobre outros tipos de músculo liso, como os da parede intestinal, da árvore brônquica e dos vasos sanguíneos que suprem a musculatura esquelética; (3) ação excitatória cardíaca, responsável pelo aumento da frequência cardíaca e da força de contração; (4) ações metabólicas, como aumento da taxa de glicogenólise no fígado e no músculo e liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo; (5) ações endócrinas, como modulação (aumento ou diminuição) da secreção de insulina, renina e hormônios hipofisários; (6) ações sobre o SNC, como estimulação respiratória e, no caso de alguns fármacos, aumento do estado de vigília e atividade psicomotora e redução do apetite; e (7) ações pré-sinápticas, que resultam em inibição ou facilitação da liberação de neurotransmissores, como norepinefrina e acetilcolina; do ponto de vista fisiológico, a ação inibidora é mais importante que a ação excitatória. Muitas dessas ações, bem como os receptores que as medeiam, encontram-se resumidas nos Quadros 6.1 e 6.3. Nem todas os simpaticomiméticos exibem todos os tipos de ações descritos anteriormente com a mesma intensidade. Todavia, muitas das diferenças nos seus efeitos são apenas quantitativas, de modo que a descrição dos efeitos de cada composto seria desnecessariamente repetitiva. Por conseguinte, as propriedades farmacológicas desses fármacos como classe são descritas detalhadamente no seu protótipo, a epinefrina.

O conhecimento das propriedades farmacológicas dos agentes descritos no presente capítulo depende sobremaneira da compreensão da classificação, da distribuição e do mecanismo de ação dos vários subtipos de receptores adrenérgicos (α , β) (Fig. 10.1), informação fornecida no Cap. 6.

História. O efeito pressor de extratos da supra-renal foi demonstrado pela primeira vez por Oliver e Schäfer, em 1895. O princípio ativo foi denominado *epinefrina* por Abel, em 1899, e sintetizado independentemente por Stolz e Dakin (ver Hartung, 1931). O desenvolvimento dos nossos conhecimentos sobre a *epinefrina* e a *norepinefrina* como transmissores neuro-humorais encontra-se resumido no Cap. 6. Barger e Dale (1910) estudaram a atividade farmacológica de uma grande série de aminas sintéticas relacionadas com a *epinefrina* e descreveram sua ação como *simpaticomimética*. Esse importante estudo determinou os requisitos estruturais básicos para a atividade. Mais tarde, quando foi descoberto que a cocaína ou a desnervação crônica de órgãos efetores reduziam as respostas à efedrina e à tiramina, porém acentuavam os efeitos da *epinefrina*, ficou claro que as diferenças entre as aminas simpaticomiméticas não eram tão-somente quantitativas. Foi sugerido que a *epinefrina* atuava diretamente sobre a célula efetora, enquanto a efedrina e a tiramina exerciam efeito indireto ao atuar sobre as terminações nervosas. A descoberta de que a reserpina causa depleção da *norepinefrina* dos tecidos (Bertler *et al.*, 1956) foi seguida de evidências de que a tiramina e algumas outras aminas simpaticomiméticas não atuam sobre tecidos de animais previamente tratados com reserpina; isso também indicou que esses fármacos atuam por meio da liberação de *norepinefrina* endógena (Burn e Rand, 1958).

Química e relação entre estrutura e atividade das aminas simpaticomiméticas. A β -feniletilamina (Quadro 10.1) pode ser considerada como o composto original das aminas simpaticomiméticas. É constituída de um anel de benzeno e de uma cadeia lateral de etilamina. A estrutura permite

substituições no anel aromático, nos átomos de carbono α e β e no grupo aminoterminal, dando origem a uma variedade de compostos com atividade simpaticomimética. A *norepinefrina*, a *epinefrina*, a *dopamina*, o *isoproterenol* e alguns outros agentes possuem grupos hidroxila substituídos nas posições 3 e 4 do anel de benzeno. Como o *o*-diidroxibenzeno também é conhecido como catecol, as aminas simpaticomiméticas com essas substituições hidroxílicas no anel aromático são denominadas *catecolaminas*.

Muitos simpaticomiméticos de ação direta influenciam os receptores α e β , porém a relação entre as atividades variam entre os fármacos, ao longo de um espectro contínuo de atividade predominantemente α (*fenilefrina*) até uma atividade predominantemente β (*isoproterenol*). Apesar da multiplicidade dos locais de ação das aminas simpaticomiméticas, diversas generalizações podem ser formuladas (ver Quadro 10.1).

Separação do anel aromático e do grupo amino. Sem dúvida alguma, a maior atividade simpaticomimética é observada quando 2 átomos de carbono separam o anel do grupo amino. Com poucas exceções, essa regra aplica-se a todos os tipos de ação.

Substituição no grupo amino. Os efeitos da substituição no grupo amino são mais facilmente observados nas ações das catecolaminas sobre os receptores α e β . O aumento de tamanho do substituinte alquílico intensifica a atividade β -receptora (p. ex., *isoproterenol*). Em geral, a *norepinefrina* exibe atividade β_2 bastante fraca, que é acentuadamente aumentada na *epinefrina* com a adição de um grupo metil. Uma notável exceção é a *fenilefrina*, que possui um substituinte *N*-metil, mas que atua como agonista α -seletivo. Os compostos β_2 -seletivos exigem um grande substituinte amino, mas depen-

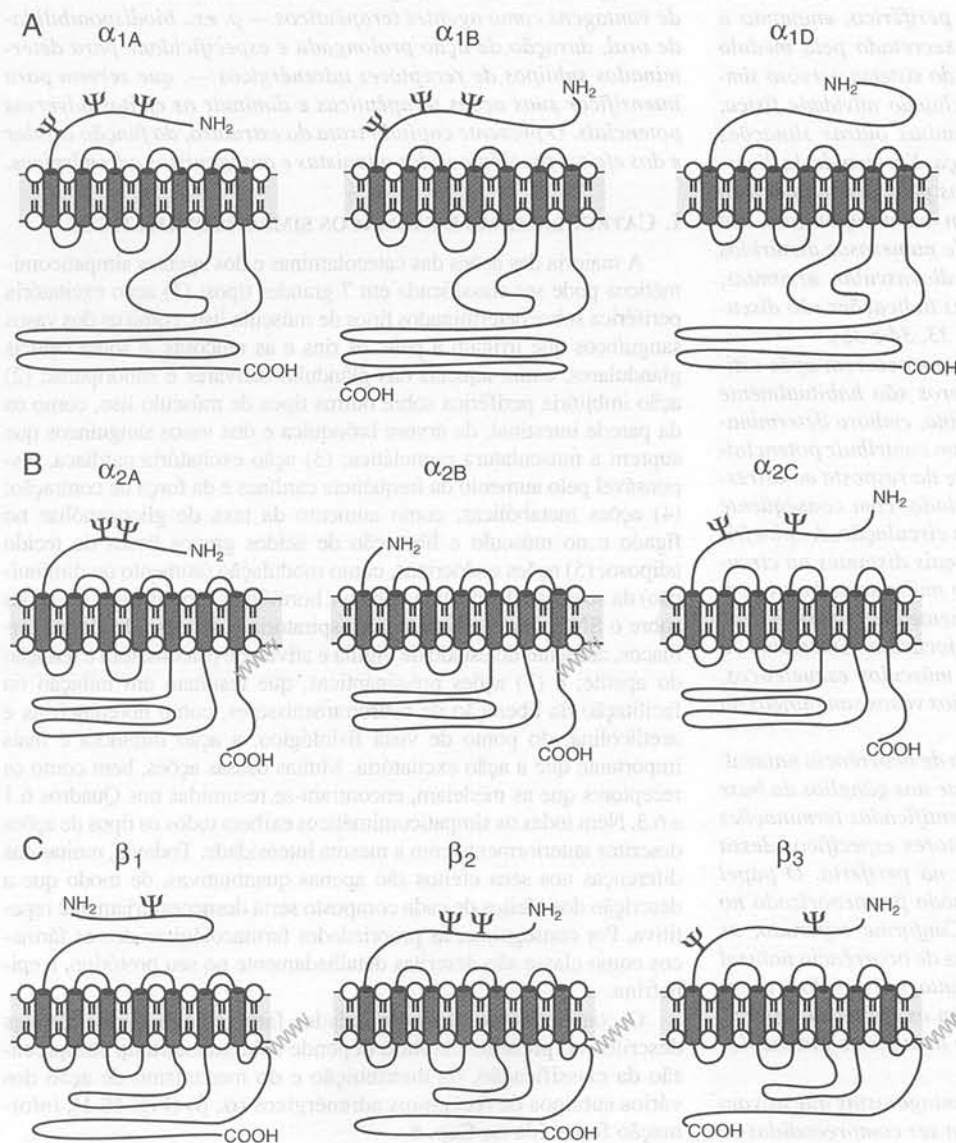
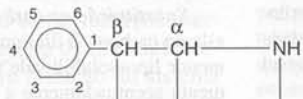
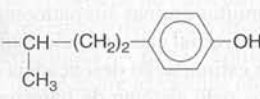
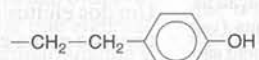
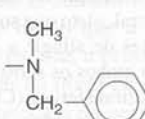


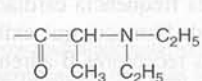
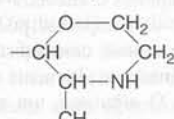
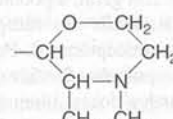


Fig. 10.1 Subtipos de receptores adrenérgicos.

- Existem 3 subtipos conhecidos de cada uma das populações de receptores α_1 e α_2 e β -adrenérgicos. Todos os subtipos de receptores β -adrenérgicos estão acoplados para a estimulação da atividade da adenililciclase; de forma semelhante, todos os subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos afetam os mesmos sistemas efetores, i. e., inibição da adenililciclase, ativação dos canais de K^+ operados pelos receptores e inibição dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem. Em contraste, há evidências de que as diferentes subpopulações de receptores α_1 -adrenérgicos acoplam-se a diferentes sistemas efetores. ψ indica o local de N-glicosilação; WWW indica um local de tioacilação.

Quadro 10.1 Estruturas químicas e principais usos clínicos dos simpaticomiméticos importantes†

					PRINCIPAIS USOS CLÍNICOS		
					Receptor α A N P V	Receptor β B C U	SNC, 0
Feniletilamina		H	H	H			
Epinefrina	3-OH,4-OH	OH	H	CH ₃	A, P, V	B,C	
Norepinefrina	3-OH,4-OH	OH	H	H	P		
Dopamina	3-OH,4-OH	H	H	H	P		
Dobutamina	3-OH,4-OH	H	H	1 *		C	
Colterol	3-OH,4-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃		B	
Etilnorepinefrina	3-OH,4-OH	OH	CH ₂ CH ₃	H		B	
Isoproterenol	3-OH,4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂		B,C	
Isoetarina	3-OH,4-OH	OH	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂		B	
Metaproterenol	3-OH,5-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂		B	
Terbutalina	3-OH,5-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃		B, U	
Metaraminol	3-OH	OH	CH ₃	H	P		
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH ₃	N,P		
Tiramina	4-OH	H	H	H			
Hidroxianfetamina	4-OH	H	CH ₃	H			
Ritodrina	4-OH	OH	CH ₃	2 *		U	
Prenalterol	4-OH	OH‡	H	-CH(CH ₃) ₂		C	
Metoxamina	2-OCH ₃ ,5-OCH ₃	OH	CH ₃	H	P		
Albuterol	3-CH ₂ OH,4-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃		B, U	
Anfetamina		H	CH ₃	H			SNC, 0
Metanfetamina		H	CH ₃	CH ₃			SNC, 0
Benzfetamina		H	CH ₃	3 *			0
Efedrina		OH	CH ₃	CH ₃	N,P	B,C	
Fenilpropanolamina		OH	CH ₃	H	N		0
Mefentermina		H	4 *	CH ₃	N,P		
Fentermina		H	4 *	H			0
Propilhexedrina	5 *	H	CH ₃	CH ₃	N		0
Dietilpropiona				6 *			0
Fenmetrazina				7 *			0
Fendimetrazina				8 *			0
1		2			3		4
							
5		6			7		8
							

Atividade α

A = Reações alérgicas (incluindo ação β)
 N = Descongestionamento nasal
 P = Pressor (podendo incluir ação β)
 V = Outra vasoconstrição local
 (p. ex., na anestesia local)

Atividade β

B = Broncodilatadora
 C = Cardíaca
 U = Útero

SNC = Sistema nervoso central
 0 = Anorético

† As letras α e β na fórmula do protótipo referem-se às posições dos átomos de C na cadeia lateral de etilamina.

* Os números seguidos de asterisco referem-se aos substituintes indicados nas fileiras inferiores do quadro; o substituinte 3 substitui o átomo N, o substituinte 5, o anel fenil, e os substituintes 6, 7 e 8 estão ligados diretamente ao anel fenil, substituindo a cadeia lateral de etilamina.

‡ O prenalterol tem -OCH₂- entre o anel aromático e o anel de carbono designado por β na fórmula do protótipo.

dem de outras substituições para definir a sua seletividade pelos receptores β_2 , mais que os receptores β_1 . Em geral, quanto menor a substituição do grupo amino, maior a seletividade para a atividade α , apesar de a *N*-metilação aumentar a potência das aminas primárias. Por conseguinte, a atividade α é máxima na epinefrina, menor na norepinefrina e quase ausente no isoproterenol.

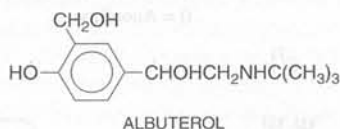
Substituição no núcleo aromático. A atividade α e β máxima depende da presença de grupos hidroxila nas posições 3 e 4. Quando um ou ambos os grupos estão ausentes, sem nenhuma outra substituição aromática, a potência global apresenta-se reduzida. Por conseguinte, a fenilefrina é menos potente que a epinefrina nos receptores α e β , com ausência quase completa de atividade β_2 . Estudos efetuados sobre o receptor β -adrenérgico sugerem que os grupos hidroxila nos resíduos de serina 204 e 207 provavelmente formam ligações de hidrogênio com os grupos hidroxila catecóis nas posições 3 e 4, respectivamente (Strader *et al.*, 1989). Além disso, parece que o aspartato 113 representa um ponto de interação eletrostática com o grupo amina no ligante. Como as serinas encontram-se na quinta região que atravessa a membrana e o aspartato está na terceira (ver Cap. 6), é provável que as catecolaminas estejam ligadas paralelamente ao plano da membrana, formando uma ponte entre as 2 extensões da membrana. Todavia, modelos envolvendo os receptores de dopamina sugerem outras possibilidades (Hutchins, 1994).

Os grupos hidroxila nas posições 3 e 5 conferem seletividade para os receptores β_2 em compostos com grandes substituintes amino. Assim, o metaproterenol, a terbutalina e outros compostos semelhantes relaxam a musculatura brônquica em pacientes com asma, mas produzem menor estimulação cardíaca do que os agentes não-seletivos. As respostas a não-catecolaminas é determinada, em parte, pela sua capacidade de liberar norepinefrina dos locais de armazenamento. Por conseguinte, esses agentes exercem efeitos que, em sua maior parte, são mediados pelos receptores α e β_1 , visto que a norepinefrina é um agonista β_2 fraco. As feniletilaminas que carecem de grupos hidroxila no anel e do grupo β -hidroxila na cadeia lateral atuam quase exclusivamente por meio da liberação de norepinefrina das terminações nervosas adrenérgicas.

Como a substituição de grupos polares na estrutura da feniletilamina torna os compostos resultantes menos lipofílicos, os compostos não-substituídos ou com substituição alquil atravessam mais rapidamente a barreira hematoencefálica e exibem maior atividade central. Por conseguinte, a *efedrina*, a *anfetamina* e a *metanfetamina* exibem considerável atividade sobre o SNC. Além disso, conforme citado anteriormente, a ausência de grupos hidroxila polares resulta em perda da atividade simpaticomimética direta.

As catecolaminas só exercem uma ação de breve duração e são ineficazes quando administradas por via oral, visto que sofrem rápida inativação na mucosa intestinal e no fígado antes de atingir a circulação sistêmica (ver Cap. 6). Os compostos sem um ou ambos os substituintes hidroxila não são transformados pela catecol-*O*-metiltransferase (COMT), com conseqüente aumento de sua eficácia oral e duração de ação.

Outros grupos além do grupo hidroxila têm sido substituídos no anel aromático. Em geral, a potência no nível dos receptores α encontra-se reduzida e a atividade nos receptores β é mínima; os compostos podem até bloquear os receptores β . Por exemplo, a *metoxamina*, com substituintes metoxi nas posições 2 e 5, exibe atividade α -estimulante altamente seletiva e, em grandes doses, bloqueia os receptores β . O *albuterol*, um agonista β_2 -seletivo, tem um substituinte na posição 3 e representa uma importante exceção à regra geral de baixa atividade no nível dos receptores β . A estrutura do albuterol é a seguinte:



Substituição no átomo de carbono α . Essa substituição bloqueia a oxidação pela monoaminooxidase (MAO), o que prolonga acentuadamente a duração de ação das não-catecolaminas, visto que sua degradação depende, em grande parte, da ação da MAO. A duração de ação de agentes como a efedrina ou a anfetamina é, portanto, medida mais em horas que em minutos. De forma semelhante, os compostos com substituinte α -metil persistem na terminação nervosa e têm mais tendência a liberar a norepinefrina dos locais

de armazenamento. Os agentes como o *metaraminol* exibem maior grau de atividade simpaticomimética indireta.

Substituição no carbono β . Em geral, a substituição de um grupo hidroxila no carbono β diminui as ações sobre o SNC, em grande parte devido à menor lipossolubilidade desses compostos. Todavia, essa substituição aumenta acentuadamente a atividade agonista no nível dos receptores α e β . Apesar de a efedrina ser menos potente que a metanfetamina como estimulante central, é mais potente para dilatar os brônquios e aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Isomerismo óptico. A substituição no carbono α ou β produz isômeros ópticos. A substituição levorrotatória no carbono β confere maior atividade periférica, de modo que a *l*-epinefrina e a *l*-norepinefrina de ocorrência natural são pelo menos 10 vezes mais potentes que seus *d*-isômeros artificiais. A substituição dextrorrotatória no carbono α geralmente produz um composto mais potente. A *d*-anfetamina é mais potente que a *l*-anfetamina em sua atividade central, mas não na sua atividade periférica.

Base fisiológica da função dos receptores adrenérgicos. A densidade e a proporção de receptores α e β -adrenérgicos constituem importantes fatores na resposta de qualquer célula ou órgão às aminas simpaticomiméticas. Por exemplo, a norepinefrina tem relativamente pouca capacidade de aumentar o fluxo de ar nos brônquios, visto que os receptores existentes no músculo liso brônquico são, em grande parte, do subtipo β_2 . Já o isoproterenol e a epinefrina são potentes broncodilatadores. Os vasos sanguíneos cutâneos expressam, fisiologicamente, receptores quase exclusivamente α ; assim, a norepinefrina e a epinefrina produzem constrição desses vasos, enquanto o isoproterenol exerce pouco efeito. O músculo liso dos vasos sanguíneos que suprem o músculo esquelético tem receptores tanto β_2 quanto α . A ativação dos receptores β_2 provoca vasodilatação, enquanto a estimulação dos receptores α causa constrição desses vasos. A concentração limiar para a ativação dos receptores β_2 pela epinefrina nesses vasos sanguíneos é menor do que a dos receptores α ; entretanto, quando ambos os tipos de receptores são ativados com altas concentrações de epinefrina, predomina a resposta aos receptores α . As concentrações fisiológicas de epinefrina causam primariamente vasodilatação.

A resposta final de um órgão-alvo às aminas simpaticomiméticas é determinada não apenas pelos efeitos diretos dos fármacos, mas também pelos ajustes homeostáticos reflexos do organismo. Um dos efeitos mais notáveis de muitas aminas simpaticomiméticas consiste numa elevação da pressão arterial causada pela estimulação dos receptores α vasculares. Essa estimulação desencadeia reflexos compensatórios que são mediados pelo sistema de barorreceptores aórticos carotídeos. Em conseqüência, o tônus simpático diminui, enquanto o vagal aumenta; ambas as respostas resultam em diminuição da frequência cardíaca, efeito reflexo de suma importância no caso de fármacos que exibem pouca capacidade de ativar diretamente os receptores β -adrenérgicos. Na presença de determinadas doenças, como a aterosclerose, que podem comprometer os mecanismos barorreceptores, os efeitos dos simpaticomiméticos podem ser amplificados (Chapleau *et al.*, 1995).

Simpaticomiméticos de ação indireta. Durante muitos anos, acreditou-se que as aminas simpaticomiméticas exerciam seus efeitos atuando diretamente sobre os receptores adrenérgicos. Todavia, essa noção foi afastada com o achado de que os efeitos da tiramina e de muitas outras não-catecolaminas eram reduzidos ou até mesmo abolidos após desnervação pós-ganglionar crônica ou tratamento com cocaína ou reserpina. Nessas circunstâncias, os efeitos da administração exógena de epinefrina e, sobretudo, de norepinefrina são freqüentemente aumentados. Essas observações levaram à suposição de que a tiramina e as aminas correlatas atuam indiretamente, após captação na terminação nervosa adrenérgica, mediante o deslocamento da norepinefrina de seus locais de armazenamento nas vesículas sinápticas ou de seus locais de ligação extravesiculares. A seguir, a norepinefrina pode sair da terminação nervosa adrenérgica

e interagir com receptores, exercendo efeitos simpaticomiméticos. A depleção das reservas teciduais de catecolaminas, que ocorre após tratamento com reserpina ou após degeneração das terminações nervosas adrenérgicas, explicaria a ausência de efeito da tiramina nessas condições. Na presença de cocaína, ocorre inibição do sistema de transporte neuronal de alta afinidade das catecolaminas e de certos congêneres, e tanto a tiramina quanto as aminas correlatas são incapazes de penetrar na terminação nervosa adrenérgica. Dessa maneira, a cocaína inibe as ações das aminas simpaticomiméticas de ação indireta, enquanto potencializa os efeitos dos agentes de ação direta que normalmente são removidos da fenda sináptica por esse sistema de transporte (ver Cap. 6).

Ao avaliar a proporção de ações diretas e indiretas de uma amina simpaticomimética, o procedimento experimental mais comum consiste em comparar as curvas de dose-resposta do agente em determinado tecido-alvo, antes e depois do tratamento com reserpina (Trendelenburg, 1972). Os agentes cujas ações não são essencialmente alteradas após tratamento com reserpina são classificados como aminas simpaticomiméticas de *ação direta* (p. ex., norepinefrina, fenilefrina), enquanto os agentes cujas ações são abolidas recebem o nome de aminas de *ação indireta* (p. ex., tiramina). Muitos agentes exibem certo grau de atividade simpaticomimética residual após a administração de reserpina; todavia, são necessárias doses maiores dessas aminas para se obterem efeitos comparáveis. Esses fármacos são classificados como aminas simpaticomiméticas de ação mista, i. e., exercem ações tanto diretas quanto indiretas. A proporção entre ações diretas e indiretas pode variar de modo considerável entre diferentes tecidos e espécies. Em alguns casos, pouco se sabe a respeito dessas propriedades nos seres humanos.

Como as ações da norepinefrina são mais pronunciadas no nível dos receptores α e β_1 que no nível dos receptores β_2 , muitas não-catecolaminas que liberam norepinefrina exercem efeitos cardíacos e mediados predominantemente pelos receptores α . Todavia, determinadas não-catecolaminas com efeitos tanto diretos quanto indiretos sobre os receptores adrenérgicos exibem atividade β_2 significativa e são utilizadas clinicamente em virtude desses efeitos. Assim, a efedrina, apesar de depender da liberação de norepinefrina para alguns de seus efeitos, alivia o broncospasmo mediante sua ação sobre os receptores β_2 no músculo brônquico — efeito não observado com a norepinefrina. Além disso, é preciso lembrar que algumas não-catecolaminas — p. ex., fenilefrina — atuam primariamente e de modo direto sobre as células efetoras. Por conseguinte, é impossível prever com exatidão os efeitos característicos das não-catecolaminas com base tão-somente no fato de que podem provocar a liberação de pelo menos certa quantidade de norepinefrina.

Conceito de falso transmissor. Conforme assinalado anteriormente, as aminas de ação indireta são captadas pelas terminações nervosas adrenérgicas e por vesículas de armazenamento, onde substituem a norepinefrina no complexo de armazenamento. As feniletilaminas, que carecem de um grupo β -hidroxila, são pouco retidas, enquanto as feniletilaminas β -hidroxiladas e os compostos subsequentemente hidroxilados na vesícula sináptica pela dopamina β -hidroxilase são retidos na vesícula sináptica por períodos relativamente longos. Essas substâncias podem produzir uma diminuição persistente na concentração de norepinefrina em locais funcionalmente críticos. Quando o nervo é estimulado, o conteúdo de um número relativamente constante de vesículas sinápticas é aparentemente liberado por exocitose. Se essas vesículas tiverem feniletilaminas, que são muito menos potentes que a norepinefrina, a ativação dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos estará diminuída.

Essa hipótese, conhecida como *conceito de falso transmissor*, fornece uma possível explicação para alguns dos efeitos dos inibidores da MAO. As feniletilaminas são normalmente sintetizadas no trato gastrointestinal em consequência da ação da tirosina descarboxilase bacteriana. A tiramina formada dessa maneira é habitualmente desaminada de modo oxidativo no trato gastrointestinal e no fígado, de modo que a amina não atinge a circulação

sistêmica em concentrações significativas. Todavia, quando se administra um inibidor da MAO, a tiramina pode sofrer absorção sistêmica e ser transportada nas terminações nervosas adrenérgicas, onde seu catabolismo é novamente evitado, devido à inibição da MAO nesse local. A seguir, é β -hidroxilada a octopamina e armazenada nas vesículas sob essa forma. Em consequência, ocorre deslocamento gradual da norepinefrina, e a estimulação da terminação nervosa resulta na liberação de uma quantidade relativamente pequena de norepinefrina, juntamente com uma fração de octopamina, amina com capacidade relativamente pequena de ativar os receptores α ou β -adrenérgicos. Por conseguinte, ocorre comprometimento funcional da transmissão simpática com a administração prolongada de inibidores da MAO.

Apesar desse comprometimento funcional, os pacientes que recebem inibidores da MAO podem apresentar crises hipertensivas graves se ingerirem queijo, cerveja ou vinho tinto. Tais alimentos e seus derivados, que são produzidos por fermentação, contêm grandes quantidades de tiramina e, em menor grau, de outras feniletilaminas. Quando ocorre inibição da MAO gastrointestinal e hepática, a grande quantidade de tiramina ingerida é rapidamente absorvida e penetra na circulação sistêmica em altas concentrações. Em consequência, pode ocorrer liberação maciça e precipitada de norepinefrina, com conseqüente hipertensão, que pode ser grave o suficiente para causar infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. As propriedades de vários inibidores da MAO (reversíveis ou irreversíveis; seletivos ou não-seletivos para MAO-A e MAO-B) são discutidas no Cap. 19.

CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

Epinefrina

A *epinefrina* (adrenalina) é um potente estimulador dos receptores α e β -adrenérgicos, de modo que seus efeitos sobre os órgãos-alvo são complexos. A maioria das respostas relacionadas no Quadro 6.1 é observada após a injeção de epinefrina, embora a ocorrência de sudorese, piloereção e midríase dependa do estado fisiológico do indivíduo. As ações da epinefrina sobre o coração, o músculo liso vascular e outros músculos lisos são particularmente proeminentes.

Pressão arterial. A epinefrina é um dos vasopressores mais potentes conhecidos. Quando administrada rapidamente em doses farmacológicas por via intravenosa, provoca um efeito característico sobre a pressão arterial, que sofre rápida elevação até atingir um pico proporcional à dose. O aumento da pressão sistólica é maior do que o da diastólica, de modo que a pressão do pulso aumenta. À medida que a resposta declina, a pressão média pode cair abaixo do normal antes de retornar ao nível de controle.

O mecanismo de elevação da pressão arterial induzida pela epinefrina é triplo: (1) estimulação direta do miocárdio, que aumenta a força de contração ventricular (ação inotrópica positiva); (2) aumento da frequência cardíaca (ação cronotrópica positiva); e (3) vasoconstrição em muitos leitos vasculares — especialmente nos vasos de resistência pré-capilares da pele, das mucosas e rins —, juntamente com acentuada constrição das veias. A frequência do pulso, que a princípio é acelerada, pode diminuir acentuadamente no pico da elevação da pressão arterial pela descarga vagal compensatória. A epinefrina em pequenas doses (0,1 $\mu\text{g/kg}$) pode determinar a queda da pressão arterial. O efeito depressor de pequenas doses e a resposta bifásica a doses mais elevadas decorrem da maior sensibilidade dos receptores β_2 vasodilatadores à epinefrina do que dos receptores α constritores.

Os efeitos são ligeiramente diferentes quando o agente é administrado por infusão intravenosa lenta ou por injeção subcutânea. A absorção da epinefrina após injeção subcutânea é lenta, devido à ação vasoconstritora local; os efeitos de doses de até 0,5-1,5 mg podem ser duplicados pela sua infusão intravenosa a uma velocidade de 10-30 $\mu\text{g/min}$. Verifica-se uma elevação moderada da pressão sistólica devido ao aumento da força de contração cardíaca e à elevação do débito cardíaco (Fig. 10.2). A resistência periférica diminui, devido a uma ação dominante sobre os receptores β_2 dos vasos nos

músculos, onde o fluxo sanguíneo apresenta-se aumentado; em consequência, a pressão diastólica geralmente declina. Como a pressão arterial média não está, em geral, acentuadamente elevada, os reflexos barorreceptores compensatórios não antagonizam de modo apreciável as ações cardíacas diretas. A frequência cardíaca, o débito cardíaco, o volume sistólico e o trabalho ventricular esquerdo por batimento aumentam em decorrência da estimulação cardíaca direta e do aumento do retorno venoso ao coração, que se reflete por uma elevação da pressão atrial direita. A uma velocidade de infusão ligeiramente maior, pode não haver alteração alguma ou ocorrer ligeira elevação da resistência periférica e da pressão diastólica, dependendo da dose administrada e da consequente relação entre as respostas α e β nos vários leitos vasculares; os reflexos compensatórios também podem desempenhar algum papel. Os detalhes dos efeitos da infusão intravenosa de epinefrina, norepinefrina e isoproterenol em seres humanos são comparados no Quadro 10.2 e na Fig. 10.2.

Efeitos vasculares. A epinefrina exerce sua principal ação vascular sobre as arteríolas menores e os esfíncteres pré-capilares, embora as veias e as artérias de grande calibre também respondam ao fármaco. Vários leitos vasculares reagem de modo diferente, resultando em redistribuição significativa do fluxo sanguíneo.

A epinefrina injetada provoca acentuada redução do fluxo sanguíneo cutâneo, com constrição dos vasos pré-capilares e das pequenas vênulas. A vasoconstrição cutânea é responsável pela acentuada diminuição do fluxo sanguíneo nas mãos e nos pés. A “pós-congestão” das mucosas após vasoconstrição produzida pela aplicação local de epinefrina deve-se, mais provavelmente, a alterações da reatividade vascular em consequência da hipoxia tecidual que à atividade β -receptora do fármaco sobre os vasos da mucosa.

O fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos aumenta com a administração de doses terapêuticas ao ser humano. Isso se deve,

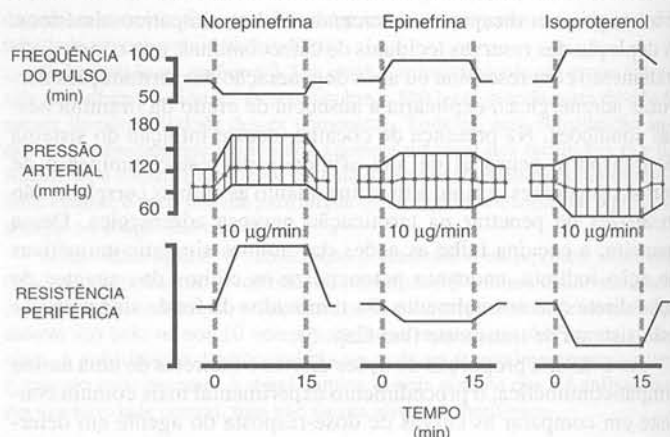


Fig. 10.2 Efeitos da infusão intravenosa de norepinefrina, epinefrina ou isoproterenol em seres humanos. (Modificado de Allwood et al., 1963, com permissão.)

em parte, a uma poderosa ação vasodilatadora β_2 -receptora, que é apenas parcialmente contrabalançada por uma ação vasoconstritora sobre os receptores α , que também estão presentes no leito vascular. Se for administrado um antagonista dos receptores α -adrenérgicos, a vasodilatação no músculo é mais pronunciada, a resistência periférica total diminui e verifica-se uma queda da pressão arterial média (reversão da epinefrina). Após a administração de um antagonista não-seletivo dos receptores β -adrenérgicos, ocorre apenas vasoconstrição e a administração de epinefrina está associada a um considerável efeito pressor.

O efeito da epinefrina sobre a circulação cerebral está relacionado com a pressão arterial sistêmica. Em doses terapêuticas habituais, exerce relativamente pouca ação vasoconstritora sobre as arteríolas cerebrais. É fisiologicamente vantajoso que a circulação cerebral não sofra constrição em resposta à ativação do sistema nervoso simpático por estímulos estressantes. Com efeito, os mecanismos de auto-regulação tendem a limitar o aumento do fluxo sanguíneo cerebral causado pela elevação da pressão arterial.

As doses de epinefrina que exercem pouco efeito sobre a pressão arterial média aumentam consistentemente a resistência vascular renal e reduzem o fluxo sanguíneo renal em até 40%. Todos os segmentos do leito vascular renal contribuem para o aumento da resistência. Como a alteração da taxa de filtração glomerular é apenas leve e variável, verifica-se um aumento consistente da fração de filtração. A excreção de Na^+ , K^+ e Cl^- está diminuída; o volume urinário pode aumentar, diminuir ou permanecer inalterado. A secreção de renina apresenta-se aumentada em consequência da ação direta da epinefrina sobre os receptores β_1 no aparelho justaglomerular.

Ocorre elevação das pressões pulmonares arterial e venosa. Embora haja vasoconstrição pulmonar direta, a redistribuição do sangue da circulação sistêmica para a circulação pulmonar, em decorrência da constrição da musculatura mais potente nas grandes veias sistêmicas, sem dúvida alguma desempenha um importante papel na elevação da pressão pulmonar. A presença de concentrações muito altas de epinefrina pode causar edema pulmonar precipitado pela elevação da pressão de filtração capilar pulmonar e, possivelmente, por “extravasamento” de capilares.

A epinefrina ou a estimulação cardíaca simpática aumentam o fluxo sanguíneo coronário em condições fisiológicas. Ocorre aumento do fluxo até mesmo com doses que não produzem elevação da pressão sanguínea aórtica, em virtude de 2 fatores. O primeiro consiste na maior duração relativa da diástole na presença de frequência cardíaca maior (ver adiante), o que é parcialmente compensado pela redução do fluxo sanguíneo durante a sístole, devido à contração mais poderosa do miocárdio circundante e ao aumento da compressão mecânica dos vasos coronários. O aumento do fluxo durante a diástole é mais acentuado se a pressão sanguínea aórtica for aumentada pela epinefrina; em consequência, pode haver aumento do fluxo coronário total. O segundo fator consiste num efeito dilatador metabólico decorrente da maior força de contração e do aumento do consumo de oxigênio do miocár-

Quadro 10.2 Comparação entre os efeitos da infusão intravenosa de epinefrina e norepinefrina nos seres humanos*

EFEITO	EPINEFRINA	NOREPINEFRINA
Cardíaco		
Frequência cardíaca	+	-†
Volume sistólico	++	++
Débito cardíaco	+++	0, -
Arritmias	++++	++++
Fluxo sanguíneo coronariano	++	++
Pressão arterial		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial média	+	++
Arterial diastólica	+, 0, -	++
Pulmonar média	++	++
Circulação periférica		
Resistência periférica total	-	++
Fluxo sanguíneo cerebral	+	0, -
Fluxo sanguíneo muscular	+++	0, -
Fluxo sanguíneo cutâneo	--	--
Fluxo sanguíneo renal	-	-
Fluxo sanguíneo esplâncnico	+++	0, +
Efeitos metabólicos		
Consumo de oxigênio	++	0, +
Glicemia	+++	0, +
Ácido láctico sanguíneo	+++	0, +
Resposta eosinopênica	+	0
Sistema nervoso central		
Respiração	+	+
Sensações subjetivas	+	+

* 0,1 a 0,4 µg/kg/min.

NOTA: + = aumento; 0 = nenhuma alteração; - = diminuição; † = após atropina, +.

FONTE: de Goldenberg et al., 1950. Cortesia dos Archives of Internal Medicine.

dio, devido aos efeitos diretos da epinefrina sobre os miócitos cardíacos. Essa vasodilatação é mediada, em parte, pela adenosina liberada dos miócitos cardíacos, que tende a superar o efeito vasoconstritor direto da epinefrina que resulta da ativação dos receptores α nos vasos coronários.

Efeitos cardíacos. A epinefrina é um poderoso estimulante cardíaco. Atua diretamente sobre os receptores β_1 predominantes do miocárdio e das células do marca-passo e do tecido condutor; existem também receptores β_2 e α no coração, apesar da existência de consideráveis diferenças entre espécies. Recentemente, surgiu um considerável interesse no papel dos receptores β_1 e β_2 no coração humano, especialmente na insuficiência cardíaca. A frequência cardíaca aumenta e o ritmo está frequentemente alterado. A sístole cardíaca é mais curta e mais potente, ocorre aumento do débito cardíaco e tanto o trabalho cardíaco quanto o consumo de oxigênio estão acentuadamente aumentados. A eficiência cardíaca (trabalho realizado com relação ao consumo de oxigênio) está diminuída. As respostas diretas à epinefrina incluem aumentos da força contrátil, velocidade acelerada de elevação da tensão isométrica, maior taxa de relaxamento, diminuição do tempo de tensão máxima, aumento da excitabilidade, aceleração da frequência de batimentos espontâneos e indução de automaticidade em regiões especializadas do coração.

Ao acelerar o coração, a epinefrina reduz preferencialmente a sístole, de modo que a duração da diástole não costuma diminuir. Com efeito, a ativação dos receptores β aumenta a taxa de relaxamento do músculo ventricular. A epinefrina acelera o coração pela aceleração da despolarização lenta das células do nodo sinoatrial (SA) que ocorre durante a diástole, isto é, durante a fase 4 do potencial de ação (ver Cap. 35). Por conseguinte, o potencial transmembrana das células marca-passo aumenta mais rapidamente até o nível limiar em que o potencial de ação é iniciado. A amplitude do potencial de ação e a velocidade máxima de despolarização (fase 0) também estão aumentadas. Com frequência, ocorre desvio na localização do marca-passo no interior do nodo SA, devido à ativação de células marca-passo latentes. Nas fibras de Purkinje, a epinefrina também acelera a despolarização diastólica e pode causar ativação das células marca-passo latentes, alterações não observadas nas fibras musculares atriais e ventriculares, onde a epinefrina exerce pouco efeito sobre o potencial de membrana estável da fase 4 após repolarização. Se forem administradas grandes doses de epinefrina, ocorrem sístoles ventriculares prematuras, podendo anunciar o desenvolvimento de arritmias ventriculares mais graves. Tal situação raramente é observada com doses convencionais administradas a seres humanos, porém a liberação de epinefrina endógena pode precipitar extra-sístoles ventriculares, taquicardia ou até mesmo fibrilação, quando o coração foi sensibilizado a essa ação da epinefrina por determinados anestésicos ou na presença de infarto do miocárdio. O mecanismo de indução dessas arritmias cardíacas ainda não foi esclarecido.

Alguns efeitos da epinefrina sobre os tecidos cardíacos são, em grande parte, secundários ao aumento da frequência cardíaca e são pequenos ou inconsistentes quando a frequência cardíaca é mantida constante. Por exemplo, o efeito da epinefrina sobre a repolarização do músculo atrial, das fibras de Purkinje ou do músculo ventricular é pequeno se não houver alteração da frequência cardíaca. Quando a última aumenta, a duração do potencial de ação sofre redução consistente, com diminuição correspondente no período refratário.

A condução através do sistema de Purkinje depende do nível do potencial de membrana no momento da excitação. A redução excessiva desse potencial provoca distúrbios de condução, que variam desde uma condução lenta até bloqueio completo. Com frequência, a epinefrina aumenta o potencial de membrana e melhora a condução nas fibras de Purkinje que foram excessivamente despolarizadas.

A epinefrina normalmente reduz o período refratário do nodo atrioventricular (AV) humano por meio de efeitos diretos sobre o coração, embora as doses que diminuam a frequência cardíaca pela descarga vagal reflexa possam prolongá-lo indiretamente. A epinefrina também diminui o grau de bloqueio AV que ocorre em consequência de doenças, fármacos ou estimulação vagal. Podem ocorrer arritmias supraventriculares em decorrência da combinação de epinefrina e estimulação colinérgica. A depressão da fre-

quência sinusal e da condução AV por descarga vagal provavelmente desempenha algum papel nas arritmias ventriculares induzidas pela epinefrina, visto que diversos fármacos que bloqueiam o efeito vagal proporcionam certa proteção. A ação da epinefrina no sentido de aumentar a automaticidade cardíaca e a sua ação na indução de arritmias são efetivamente antagonizadas por antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, como o propranolol. Todavia, existem receptores α_1 na maioria das regiões do coração, cuja ativação prolonga o período refratário e intensifica as contrações do miocárdio.

Foram observadas arritmias cardíacas em pacientes após a administração intravenosa inadvertida de doses subcutâneas convencionais de epinefrina. Podem surgir sístoles ventriculares prematuras, que podem ser seguidas de taquicardia ventricular multifocal ou fibrilação ventricular. Além disso, pode ocorrer edema pulmonar.

A epinefrina diminui a amplitude da onda T do eletrocardiograma (ECG) em pessoas normais. Em animais aos quais são administradas doses relativamente maiores, observam-se efeitos adicionais sobre a onda T e o segmento ST. Após diminuir de amplitude, a onda T pode tornar-se bifásica e o segmento ST pode sofrer desvio para cima ou para baixo da linha isoeletrica. Tais alterações do segmento ST assemelham-se àquelas observadas em pacientes com angina de peito, durante crises de dor espontânea ou induzidas por epinefrina. Por conseguinte, essas alterações elétricas foram atribuídas à isquemia do miocárdio. Além disso, tanto a epinefrina quanto outras catecolaminas podem causar morte das células miocárdicas, em particular após infusão intravenosa. A intoxicação aguda está associada e necrose por faixas de contração e outras alterações patológicas. Recentemente, surgiu interesse na possibilidade de que a estimulação simpática prolongada do coração, como na miocardiopatia congestiva, possa promover a apoptose dos cardiomiócitos.

Efeitos sobre os músculos lisos. Os efeitos da epinefrina sobre os músculos lisos de diferentes órgãos e sistemas dependem do tipo de receptor adrenérgico presente no músculo (ver Quadro 6.1). Os efeitos sobre o músculo liso vascular são de grande importância fisiológica, enquanto aqueles sobre o músculo liso gastrointestinal são relativamente insignificantes. Em geral, o músculo liso gastrointestinal é relaxado pela epinefrina, efeito devido à ativação dos receptores α e β -adrenérgicos. Ocorre redução do tônus intestinal e da frequência e da amplitude das contrações espontâneas. O estômago geralmente sofre relaxamento e ocorre contração dos esfíncteres pilórico e ileocecal; todavia, esses efeitos dependem do tônus preexistente do músculo. Se o tônus já estiver elevado, a epinefrina causa relaxamento; se estiver baixo, provoca contração.

As respostas do músculo uterino à epinefrina variam de acordo com a espécie, a fase do ciclo sexual, o estágio da gestação e a dose administrada. A epinefrina contrai fitas de útero humano grávido ou não-grávido *in vitro* por sua interação com os receptores α . Todavia, os efeitos da epinefrina sobre o útero humano *in situ* diferem. Durante o último mês de gravidez e no parto, a epinefrina inibe o tônus e as contrações do útero. Os agonistas β_2 -seletivos, como a ritodrina ou a terbutalina, têm sido utilizados para retardar o trabalho de parto prematuro, embora sua eficácia seja limitada. Os efeitos desses fármacos e de outros agentes sobre o útero são discutidos posteriormente neste capítulo.

A epinefrina relaxa o músculo detrusor da bexiga em consequência da ativação dos receptores β , enquanto contrai o trígono e os músculos esfíncterianos em virtude de sua atividade α -agonista, o que pode resultar em hesitação à micção e contribuir para retenção de urina na bexiga. A ativação da contração do músculo liso na próstata promove retenção urinária.

Efeitos respiratórios. A epinefrina afeta a respiração primariamente ao relaxar a musculatura brônquica, tendo poderosa ação broncodilatadora, que se torna mais evidente quando o músculo brônquico está contraído em decorrência de doença, como na asma brônquica, ou em resposta a fármacos ou a vários autocóides. Nessas situações, a epinefrina exerce notável efeito terapêutico como antagonista fisiológico de substâncias que provocam broncoconstrição.

Os efeitos benéficos da epinefrina na asma também podem ser decorrentes da inibição da liberação de mediadores da inflamação dos mastócitos induzida por antígenos e, em menor grau, da diminuição das secreções brônquias e congestão na mucosa. A inibição da secreção dos mastócitos é mediada por receptores β_2 -adrenérgicos, enquanto os efeitos sobre a mucosa são mediados por receptores α . Todavia, outros fármacos, como os glicocorticóides e os antagonistas dos leucotrienos, exercem efeitos antiinflamatórios muito mais acentuados na asma (ver Cap. 28).

Efeitos sobre o sistema nervoso central. Devido à incapacidade desse composto bastante polar de penetrar no SNC, a epinefrina em doses terapêuticas convencionais não atua como poderoso estimulante do SNC. Embora possa causar inquietação, apreensão, cefaléia e tremor em muitos indivíduos, esses efeitos podem ser, em parte, secundários aos efeitos da epinefrina sobre o sistema cardiovascular, o músculo esquelético e o metabolismo intermediário, i. e., podem resultar de manifestações somáticas da ansiedade. Alguns outros simpaticomiméticos atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica.

Efeitos metabólicos. A epinefrina exerce numerosas influências importantes sobre os processos metabólicos, elevando as concentrações de glicose e de lactato no sangue pelos mecanismos descritos no Cap. 6. A secreção de insulina é inibida por uma interação com os receptores α_2 e intensificada pela ativação dos receptores β_2 ; o efeito predominante observado com a epinefrina consiste em inibição. A secreção de glucagon aumenta em consequência de sua ação sobre os receptores β das células α das ilhotas pancreáticas. A epinefrina também diminui a captação de glicose pelos tecidos periféricos, pelo menos em parte devido a seus efeitos sobre a secreção de insulina, mas possivelmente também devido a efeitos diretos sobre o músculo esquelético. Raramente, ocorre glicosúria. O efeito da epinefrina na estimulação da glicogenólise na maioria dos tecidos e na maioria das espécies envolve os receptores β (ver Cap. 6).

A epinefrina aumenta a concentração de ácidos graxos livres no sangue ao estimular os receptores β nos adipócitos. O resultado consiste em ativação da triglicerídeo lipase, que acelera a degradação dos triglicerídios, com formação de ácidos graxos livres e glicerol. Nos seres humanos, a ação calorígenica da epinefrina (aumento do metabolismo) reflete-se por um aumento de 20-30% no consumo de oxigênio após a administração de doses convencionais, efeito devido principalmente à maior degradação dos triglicerídios no tecido adiposo marrom, promovendo um aumento do substrato oxidável (ver Cap. 6).

Outros efeitos. A epinefrina reduz o volume plasmático circulante por meio da perda de líquido isento de proteína para o espaço extracelular, com consequente aumento na concentração de eritrócitos e de proteínas plasmáticas. Entretanto, a epinefrina em doses convencionais não altera sobremaneira o volume plasmático ou o hematócrito em condições normais, embora se tenha relatado que essas doses exercem efeitos variáveis na presença de choque, hemorragia, hipotensão e anestesia. A epinefrina aumenta rapidamente o número de leucócitos polimorfonucleares circulantes, provavelmente devido a uma desmarginação dessas células mediada pelos receptores β . A epinefrina acelera a coagulação sanguínea em animais de laboratório e em seres humanos e promove a fibrinólise.

Os efeitos da epinefrina sobre as glândulas secretoras não são pronunciados; na maioria das glândulas, a secreção costuma ser inibida, devido em parte à redução do fluxo sanguíneo causada pela vasoconstrição. A epinefrina estimula o lacrimejamento, bem como uma secreção mucosa escassa pelas glândulas salivares. A sudorese e a atividade pilomotoras são mínimas após a administração sistêmica de epinefrina, embora sejam observadas após a injeção intradérmica de soluções muito diluídas de epinefrina ou de norepinefrina, efeitos inibidos por antagonistas dos receptores α .

A midríase é facilmente observada durante a estimulação simpática fisiológica, mas não ocorre quando se instila epinefrina no saco conjuntival de olhos normais. Todavia, a epinefrina reduz habitualmente a pressão intraocular na presença de níveis normais e de glaucoma de ângulo aberto; o mecanismo desse efeito ainda não foi esclarecido, mas é provável que tanto

a redução da produção de humor aquoso devido à vasoconstrição quanto o aumento do efluxo estejam envolvidos (ver Cap. 66).

Apesar de a epinefrina não excitar diretamente o músculo esquelético, ela facilita a transmissão neuromuscular, sobretudo a que ocorre após estimulação rápida e prolongada de nervos motores. Em contraste aparente com os efeitos da ativação dos receptores α nas terminações nervosas pré-sinápticas do sistema nervoso autônomo (receptores α_2), a estimulação dos receptores α provoca aumento mais rápido na liberação de transmissores do neurônio motor somático, talvez em consequência do aumento de influxo do Ca^{2+} . É provável que essas respostas sejam mediadas pelos receptores α_1 . Tais ações podem explicar em parte a capacidade da epinefrina (quando administrada por via intra-arterial) de causar um breve aumento da força motora do membro em que foi aplicada a injeção em pacientes com miastenia gravis. A epinefrina também atua diretamente sobre as fibras musculares brancas de contração rápida, prolongando o estado ativo, com consequente aumento da tensão máxima. De maior importância fisiológica e clínica é a capacidade da epinefrina e dos agonistas β_2 -seletivos de aumentarem o tremor fisiológico, devido pelo menos em parte a um aumento da descarga dos fusos musculares mediado pelos receptores β .

A epinefrina promove uma queda do K^+ plasmático, devido em grande parte à estimulação da captação de K^+ nas células, particularmente no músculo esquelético, em decorrência da ativação dos receptores β_2 , ação associada a uma redução da excreção renal de K^+ . Esses receptores foram explorados no tratamento da paralisia periódica hiperpotassêmica familiar, caracterizada por paralisia flácida episódica, hiperpotassemia e despolarização do músculo esquelético. O agonista β_2 -seletivo albuterol aparentemente tem a capacidade de corrigir o comprometimento da capacidade do músculo de acumular e reter K^+ .

A epinefrina ou outras aminas simpaticomiméticas, quando administradas em doses altas ou repetidas a animais de experimentação, resultam em lesão das paredes arteriais e do miocárdio, graves a ponto de determinar o aparecimento de áreas necróticas no coração, que são indistinguíveis de infartos do miocárdio. O mecanismo dessa lesão ainda não está bem elucidado, porém os antagonistas dos receptores α e β e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} podem proporcionar uma proteção significativa contra as lesões. São observadas lesões semelhantes em muitos pacientes com feocromocitoma ou após infusões prolongadas de norepinefrina.

Absorção, destino e excreção. Conforme assinalado anteriormente, a epinefrina não é eficaz após administração oral, visto que é rapidamente conjugada e oxidada na mucosa gastrointestinal e no fígado. A absorção a partir dos tecidos subcutâneos ocorre de modo relativamente lento, devido à vasoconstrição local, podendo ser ainda mais reduzida pela presença de hipotensão sistêmica, como, p. ex., em paciente com choque. A absorção é mais rápida após injeção intramuscular. Em situações de emergência, pode ser necessário, em alguns casos, administrar a epinefrina por via intravenosa. Quando soluções relativamente concentradas (1%) são nebulizadas e inaladas, as ações do fármaco são em grande parte restritas ao trato respiratório; entretanto, podem ocorrer reações sistêmicas, como arritmias, particularmente se forem administradas quantidades maiores.

A epinefrina sofre rápida inativação no organismo. O fígado, que é rico em ambas as enzimas responsáveis pela destruição da epinefrina circulante (COMT e MAO), é particularmente importante nesse aspecto (ver Fig. 6.5). Embora só apareçam pequenas quantidades na urina de indivíduos normais, a urina de pacientes com feocromocitoma pode conter quantidades relativamente grandes de epinefrina, norepinefrina e seus metabólitos.

A epinefrina está disponível numa variedade de formulações desenvolvidas para diferentes indicações clínicas e vias de administração, como injeção (em geral, por via subcutânea, mas algumas vezes por via intravenosa), inalação ou tópica. Vários aspectos práticos devem ser mencionados. Em primeiro lugar, a epinefrina é instável em solução alcalina; quando exposta ao ar ou à luz, torna-se rosada em virtude da oxidação a adrenocromo e, em seguida, marrom, devido à formação de polímeros. A epinefrina injetável está disponível em soluções de 1:1.000, 1:10.000 e 1:100.000. A dose

habitual para adultos, administrada por via subcutânea, varia de 0,3-0,5 mg. A via intravenosa deve ser utilizada com cautela se houver necessidade imperativa de efeito imediato e seguro. Se a solução for administrada por via intravenosa, deve ser adequadamente diluída e injetada muito lentamente. Raras vezes a dose atinge 0,25 mg, exceto para os casos de parada cardíaca, quando pode ser necessária a administração de doses maiores. As suspensões de epinefrina são utilizadas para retardar a absorção subcutânea e nunca devem ser injetadas por via intravenosa. *Além disso, dispõe-se de uma formulação a 1% (1:100) para administração por inalação; todas as precauções devem ser tomadas para não confundir essa solução a 1:100 com a solução a 1:1.000 destinada a administração parenteral, visto que a injeção inadvertida da solução 1:100 pode ser fatal.*

Toxicidade, efeitos adversos e contra-indicações. A epinefrina pode causar reações desagradáveis, como inquietação, cefaléia pulsátil, tremor e palpitações, efeitos que desaparecem rapidamente com repouso, calma, posição supina e tranquilidade.

As reações mais graves consistem em hemorragia cerebral e arritmias cardíacas. O uso de grandes doses ou a injeção intravenosa rápida acidental de epinefrina podem provocar hemorragia cerebral em decorrência da elevação aguda da pressão arterial. Podem ocorrer arritmias ventriculares após a administração de epinefrina. A epinefrina pode induzir angina em pacientes com coronariopatia.

Em geral, o uso de epinefrina está contra-indicado para pacientes aos quais se administram agentes bloqueadores não-seletivos dos receptores β -adrenérgicos, visto que suas ações não-controladas sobre os receptores α_1 -adrenérgicos vasculares podem ocasionar hipertensão e hemorragia cerebral graves.

Usos terapêuticos. A epinefrina tem aplicações clínicas limitadas, que em geral baseiam-se nas ações do fármaco sobre os vasos sanguíneos, o coração e o músculo brônquico. No passado, o uso mais comum da epinefrina consistia no alívio da angústia respiratória causada por broncospasmo; todavia, hoje preferem-se os agonistas β_2 -seletivos. Um importante uso da epinefrina consiste em proporcionar alívio rápido das reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, a drogas e outros alérgenos. Além disso, a epinefrina pode ser utilizada para prolongar a ação de anestésicos locais, presumivelmente ao diminuir o fluxo sanguíneo local. Seus efeitos cardíacos podem ser utilizados para restaurar o ritmo cardíaco em pacientes com parada cardíaca devido a várias causas. É também utilizada como agente hemostático tópico em superfícies que sangram, como na boca, ou em úlceras pépticas hemorrágicas durante a endoscopia de estômago/duodeno. Pode ocorrer absorção sistêmica do fármaco com aplicação dentária. Além disso, a inalação de epinefrina pode ser útil no tratamento do crupte infeccioso e pós-intubação. Os usos terapêuticos da epinefrina são discutidos posteriormente neste capítulo, juntamente com outros simpaticomiméticos.

Norepinefrina

A norepinefrina (levarterenol, *l*-noradrenalina, *l*- β -[3,4-diidroxi-fenil]- α -aminoetanol) é o principal mediador químico liberado pelos nervos adrenérgicos pós-ganglionares dos mamíferos. Diferença da epinefrina apenas pela ausência da substituição metil no grupo amino (ver Quadro 10.1). A norepinefrina constitui 10-20% do conteúdo de catecolaminas da medula supra-renal humana e até 97% em alguns feocromocitomas, que podem não expressar a enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase. A história de sua descoberta e seu papel como mediador neuro-humoral são apresentados no Cap. 6.

Propriedades farmacológicas. As ações farmacológicas da norepinefrina e da epinefrina foram extensamente comparadas *in vivo* e *in vitro* (ver Quadro 10.2). Ambas são agonistas diretos nas células efectoras e suas ações diferem principalmente na relação de sua

eficácia na estimulação dos receptores α e β_2 . Ambas são aproximadamente equivalentes na estimulação dos receptores β_1 . A norepinefrina é um potente agonista dos receptores α , enquanto exerce relativamente pouca ação sobre os receptores β_2 ; todavia, é um pouco menos potente que a epinefrina sobre os receptores α da maioria dos órgãos.

Efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares da infusão intravenosa de 10 μ g de norepinefrina por minuto em seres humanos são apresentados na Fig. 10.2. Ocorre aumento das pressões sistólica e diastólica e, em geral, da pressão do pulso. O débito cardíaco diminui ou permanece inalterado e verifica-se uma elevação da resistência periférica total. A atividade reflexa vagal compensatória diminui a frequência cardíaca, superando uma ação cardioaceleradora direta, com aumento do volume sistólico. A resistência vascular periférica aumenta na maioria dos leitos vasculares, e o fluxo sanguíneo apresenta-se diminuído para os rins. A norepinefrina provoca constrição dos vasos mesentéricos e reduz o fluxo sanguíneo esplâncnico hepático. Em geral, o fluxo coronariano aumenta, provavelmente devido à dilatação coronariana indiretamente induzida, como ocorre com a epinefrina, e à elevação da pressão arterial. Todavia, os pacientes com angina variante de Prinzmetal podem ser hipersensíveis aos efeitos vasoconstritores α -adrenérgicos da norepinefrina (ver Cap. 32).

Ao contrário da epinefrina, a administração de pequenas doses de norepinefrina não provoca vasodilatação nem redução da pressão arterial, visto que os vasos sanguíneos do músculo esquelético sofrem mais contração que dilatação. Por conseguinte, os agentes bloqueadores dos receptores α -adrenérgicos anulam os efeitos pressores, mas não induzem reversão significativa, isto é, hipotensão.

Outros efeitos. Nos seres humanos, não se observam outras respostas proeminentes à norepinefrina. O fármaco provoca hiperglicemia e outros efeitos metabólicos semelhantes aos produzidos pela epinefrina; todavia, esses efeitos são observados apenas quando se administram grandes doses, isto é, a norepinefrina não é tão eficaz quanto a epinefrina como "hormônio". A injeção intradérmica de doses apropriadas provoca sudorese, que não é bloqueada pela atropina.

Absorção, destino e excreção. A exemplo da epinefrina, a norepinefrina é ineficaz quando administrada por via oral, sendo pouco absorvida dos locais de injeção subcutânea. É rapidamente inativada no organismo pelas mesmas enzimas que metilam e desaminam oxidativamente a epinefrina (ver anteriormente). Normalmente, aparecem pequenas quantidades na urina. A taxa de excreção pode aumentar acentuadamente em pacientes com feocromocitoma.

Toxicidade, efeitos adversos e precauções. Os efeitos adversos da norepinefrina assemelham-se aos da epinefrina, embora ocorra elevação tipicamente mais pronunciada da pressão arterial com a norepinefrina. Sua administração em doses excessivas pode causar hipertensão grave, de modo que em geral se indica cuidadosa monitoração da pressão arterial durante a administração sistêmica desse agente.

Deve-se ter muito cuidado para que não ocorra necrose nem descamação no local da injeção intravenosa em consequência de extravasamento do fármaco. A infusão deve ser efetuada numa região alta do membro, de preferência através de uma cânula de plástico longa estendendo-se centralmente. O comprometimento da circulação nos locais de injeção, com ou sem extravasamento de norepinefrina, pode ser aliviado pela infiltração da área com fentolamina, um antagonista dos receptores α . É preciso medir a pressão arterial com frequência durante a infusão, particularmente durante o ajuste da velocidade de infusão. A redução do fluxo sanguíneo para órgãos como os rins e o intestino constitui um constante perigo com o uso da norepinefrina.

Usos terapêuticos e situação atual. A norepinefrina (*bitartrato de norepinefrina*), só tem valor terapêutico limitado. O uso da norepinefrina e de outras aminas simpaticomiméticas no choque é discutido posteriormente neste capítulo. No tratamento da pressão arterial baixa, a dose é titulada para a resposta pressora desejada.

Dopamina

A *dopamina* (3,4-diidroxifeniletilamina) (ver Quadro 10.1) é o precursor metabólico imediato da norepinefrina e da epinefrina. Trata-se de um neurotransmissor central particularmente importante na regulação do movimento (Caps. 12, 20 e 22), dotado de importantes propriedades farmacológicas intrínsecas. A dopamina é um substrato da MAO e da COMT, de modo que é ineficaz quando administrada por via oral. A classificação dos receptores de dopamina é descrita no Cap. 22.

Propriedades farmacológicas. Efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares da dopamina são mediados por vários tipos distintos de receptores, que variam na sua afinidade pela dopamina (Goldberg e Rajfer, 1985). Em baixas concentrações, a dopamina interage primariamente com receptores D_1 -dopaminérgicos vasculares, especialmente nos leitos renais, mesentéricos e coronarianos. Ao ativar a adenililciclase e elevar as concentrações intracelulares de AMP cíclico, a estimulação dos receptores D_1 resulta em vasodilatação (Missale *et al.*, 1998). A infusão de baixas doses de dopamina aumenta a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e a excreção de Na^+ . Em consequência, a dopamina exerce efeitos farmacologicamente apropriados no tratamento de estados de baixo débito cardíaco associados ao comprometimento da função renal, como insuficiência cardíaca congestiva grave.

Em concentrações ligeiramente mais altas, a dopamina exerce um efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio, atuando sobre os receptores β_1 -adrenérgicos. A dopamina também determina a liberação de norepinefrina das terminações nervosas, contribuindo para seus efeitos sobre o coração. A taquicardia é menos proeminente durante a infusão de dopamina que durante a infusão de isoproterenol (ver adiante). Em geral, a dopamina aumenta a pressão sistólica e a pressão do pulso, mas não exerce efeito algum sobre a pressão diastólica ou a aumenta ligeiramente. Em geral, a resistência periférica total não é alterada quando se administram doses baixas ou intermediárias de dopamina, provavelmente devido à capacidade do fármaco de reduzir a resistência arterial regional em alguns leitos vasculares, como o mesentérico e o renal, enquanto só causa pequenos aumentos em outros leitos vasculares. A dopamina, em altas concentrações, ativa os receptores α_1 -adrenérgicos vasculares, resultando em vasoconstrição mais geral.

Outros efeitos. Apesar da existência de receptores dopamínicos específicos no SNC, a injeção de dopamina geralmente não exerce efeito central algum, porque não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

Precauções, reações adversas e contra-indicações. Antes da administração de dopamina a pacientes em estado de choque, deve-se corrigir a hipovolemia com transfusão de sangue total, plasma ou outro líquido apropriado. Os efeitos adversos resultantes da dosagem excessiva em geral são atribuíveis à atividade simpaticomimética excessiva (embora isso também possa representar uma resposta ao agravamento do choque). Durante a infusão de dopamina, podem ocorrer náuseas, vômitos, taquicardia, dor anginosa, arritmias, cefaléia, hipertensão e vasoconstrição periférica. O extravasamento de grandes quantidades de dopamina durante a infusão pode causar necrose isquêmica e escarificação. Raramente, a infusão prolongada do fármaco foi seguida de gangrena dos dedos das mãos ou dos pés.

A dopamina deve ser evitada ou utilizada em dose muito reduzida (um décimo ou menos) se o paciente tiver recebido um inibidor da MAO. Também é necessário proceder a um cuidadoso ajuste da posologia para o paciente em uso de antidepressivos tricíclicos, visto que a resposta pode ser particularmente variável.

Usos terapêuticos. A dopamina (*cloridrato de dopamina*) é utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva grave, particularmente em pacientes com oligúria e resistência vascular

periférica baixa ou normal. O fármaco também pode melhorar os parâmetros fisiológicos no tratamento do choque cardiogênico e séptico. Embora a dopamina possa melhorar agudamente a função cardíaca e renal em pacientes gravemente enfermos com cardiopatia ou insuficiência renal crônica, existem relativamente poucas evidências que confirmem a ocorrência de alterações a longo prazo na evolução clínica (Marik e Iglesias, 1999). O tratamento do choque é discutido posteriormente neste capítulo.

O cloridrato de dopamina só é utilizado por via intravenosa. O fármaco é inicialmente administrado numa velocidade de 2-5 $\mu\text{g/kg/min}$, que pode ser aumentada de modo gradual até 20-50 $\mu\text{g/kg/min}$ ou mais se a situação clínica exigir. Durante a infusão, os pacientes devem ser submetidos a avaliação clínica da função miocárdica, da perfusão dos órgãos vitais, como o cérebro, e da produção de urina. A maioria dos pacientes deve receber tratamento intensivo, com monitoração das pressões arterial e venosa e do ECG. A redução do fluxo urinário, o aparecimento de taquicardia e o desenvolvimento de arritmias podem constituir indicações para reduzir ou suspender a infusão. A duração de ação da dopamina é breve, de modo que a taxa de administração pode ser utilizada para controlar a intensidade do efeito.

Os fármacos relacionados incluem o *fenoldopam* e a *dopexamina*. O fenoldopam é um agonista seletivo dos receptores D_1 , que reduz a pressão arterial na hipertensão grave (Elliott *et al.*, 1990; Nichols *et al.*, 1990). O fenoldopam não parece ativar os receptores α ou β -adrenérgicos. As infusões intravenosas de fenoldopam dilatam uma variedade de vasos sanguíneos, incluindo as artérias coronárias, renais (arteríolas tanto aferentes quanto eferentes) e mesentéricas (Brogden e Markham, 1997). O fármaco está indicado para controle a curto prazo da hipertensão grave, quando a rápida redução da pressão arterial está clinicamente indicada. A dopexamina é um análogo sintético relacionado com a dopamina, com atividade intrínseca no nível dos receptores dopamínicos, bem como no nível dos receptores β_2 -adrenérgicos. Pode exercer outros efeitos, como inibição da captação de catecolaminas (Fitton e Benfield, 1990). Parece exercer ações hemodinâmicas favoráveis em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, sepse e choque. A dopexamina não está disponível nos EUA.

AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

Os agonistas dos receptores β -adrenérgicos têm sido utilizados em muitas situações clínicas; todavia, hoje desempenham importante papel apenas no tratamento da broncoconstrição em pacientes com asma (obstrução reversível das vias respiratórias) ou com doença pulmonar obstrutiva crônica.

A epinefrina foi utilizada pela primeira vez como broncodilatador no início do século XX, enquanto a efedrina foi introduzida na medicina ocidental em 1924, embora fosse utilizada na China há milhares de anos (Chen e Schmidt, 1930). O grande progresso seguinte foi o desenvolvimento do isoproterenol, um agonista seletivo dos receptores β , na década de 1940, proporcionando um fármaco para a asma que carece de atividade α -adrenérgica. O recente desenvolvimento de agonistas β_2 -seletivos forneceu fármacos com características ainda mais valiosas, incluindo biodisponibilidade oral adequada, ausência de atividade α -adrenérgica e menor probabilidade de efeitos cardiovasculares adversos.

Os agonistas β -adrenérgicos podem ser utilizados para estimular a frequência e a força da contração cardíaca. O efeito cronotrópico é útil no tratamento de emergência das arritmias, como *torsade de pointes*, bradicardia ou choque cardíaco (Cap. 35), enquanto o efeito inotrópico mostra-se útil quando é necessário aumentar a contratilidade do miocárdio. As várias aplicações terapêuticas dos agonistas β -adrenérgicos são discutidas mais adiante, neste capítulo.

Isoproterenol

O *isoproterenol* (isopropilarterenol, isopropilnorepinefrina, isoprenalina, isopropilnoradrenalina, *d,l*- β -[3,4-diidroxifenil]- α -isopropilaminoetanol) (ver Quadro 10.1) é um potente agonista β -adrenérgico não-seletivo, com afinidade muito baixa pelos receptores α -adrenérgicos. Conseqüentemente, o isoproterenol exerce poderosos efeitos sobre todos os receptores β e quase não tem ação sobre os receptores α .

Ações farmacológicas. Os principais efeitos cardiovasculares do isoproterenol (em comparação com os da epinefrina e norepinefrina) estão ilustrados na Fig. 10.2. A infusão intravenosa de isoproterenol reduz a resistência vascular periférica, primariamente no músculo esquelético, mas também nos leitos vasculares renal e mesentérico. Ocorre queda da pressão diastólica. A pressão arterial sistólica pode permanecer inalterada ou aumentar, apesar da ocorrência típica de uma queda da pressão arterial média. O débito cardíaco aumenta em conseqüência dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos do fármaco na presença de diminuição da resistência vascular periférica. Os efeitos cardíacos do isoproterenol podem levar a palpitações, taquicardia sinusal e arritmias mais graves; a administração de grandes doses de isoproterenol pode causar necrose do miocárdio em animais.

O isoproterenol relaxa quase todas as variedades de músculo liso quando o tônus está elevado; todavia, essa ação é mais pronunciada no músculo liso brônquico e gastrointestinal, efeito que impede ou alivia a broncoconstrição. Seu efeito na asma pode ser devido, em parte, a uma ação adicional que inibe a liberação de histamina e de outros mediadores da inflamação induzida por antígenos. Essa ação é compartilhada por estimulantes seletivos dos receptores β_2 .

Absorção, destino e excreção. O isoproterenol sofre rápida absorção quando administrado por via parenteral ou na forma de aerossol. É metabolizado primariamente no fígado e em outros tecidos pela COMT. O isoproterenol é um substrato relativamente fraco para a MAO e não é captado pelos neurônios simpáticos com a mesma intensidade que a epinefrina e a norepinefrina. Por conseguinte, a duração de ação do isoproterenol pode ser mais longa que a da epinefrina, embora seja também breve.

Toxicidade e efeitos adversos. É comum a ocorrência de palpitações, taquicardia, cefaléia e ruborização da pele. Podem ocorrer isquemia cardíaca e arritmias, particularmente em pacientes com coronariopatia subjacente.

Usos terapêuticos. O isoproterenol (*cloridrato de isoproterenol*) pode ser utilizado em emergências para estimular a frequência cardíaca em pacientes com bradicardia ou bloqueio cardíaco, sobretudo quando se planeja introduzir um marca-passo cardíaco artificial, ou em pacientes com arritmia ventricular *torsade de pointes*. Em determinados distúrbios, como a asma e o choque, o isoproterenol foi substituído, em grande parte, por outros simpaticomiméticos (ver adiante e Cap. 28).

Dobutamina

A *dobutamina* assemelha-se estruturalmente à dopamina, mas possui um substituinte aromático volumoso no grupo amino (ver Quadro 10.1). Os efeitos farmacológicos da dopamina são decorrentes de interações diretas com os receptores α e β -adrenérgicos; suas ações não parecem resultar da liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas, nem ocorrer através dos receptores dopaminérgicos. Embora a dobutamina originalmente tenha sido considerada um agonista β_1 -adrenérgico relativamente seletivo, tornou-se evidente que seus efeitos farmacológicos são complexos. A dobutamina possui um centro de assimetria; as 2 formas enantioméricas estão presentes na mistura racêmica que é utilizada clinicamente (Ruffolo *et al.*, 1981). O isômero (-) da dobutamina é um potente agonista dos receptores α_1 , capaz de produzir respostas pressoras pronunciadas (Ruffolo e Yaden, 1983). Já a (+)-dobutamina é um potente antagonista dos receptores α_1 -adrenérgicos, capaz de bloquear os efeitos da (-)-dobutamina. Os efeitos desses dois

isômeros são mediados através de receptores β -adrenérgicos. O isômero (+) é cerca de 10 vezes mais potente que o isômero (-) como agonista dos receptores β -adrenérgicos. Ambos os isômeros parecem ser agonistas completos.

Efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares da dobutamina racêmica representam um conjunto das propriedades farmacológicas distintas dos estereoisômeros (-) e (+). A dobutamina exerce efeitos inotrópicos mais proeminentes que efeitos cronotrópicos sobre o coração, em comparação com o isoproterenol. A explicação para essa seletividade útil ainda não está bem esclarecida, mas pode ser devida em parte ao fato de a resistência periférica ser relativamente inalterada. Alternativamente, os receptores α_1 cardíacos podem contribuir para o efeito inotrópico. Em doses inotrópicas equivalentes, a dobutamina aumenta a automaticidade do nodo sinusal em menor grau do que o do isoproterenol, mas o aumento da condução atrioventricular e intraventricular é semelhante com os dois fármacos.

Em animais, a administração de dobutamina a uma velocidade de 2,5-15 $\mu\text{g/kg/min}$ aumenta a contratilidade e o débito cardíacos. A resistência periférica total não é acentuadamente afetada. A constância relativa da resistência periférica reflete, presumivelmente, o equilíbrio entre a vasoconstrição mediada pelos receptores α_1 -adrenérgicos e a vasodilatação mediada pelos receptores β_2 (Ruffolo, 1987). A frequência cardíaca aumenta apenas moderadamente quando se mantém a velocidade de administração da dobutamina em menos de 20 $\mu\text{g/kg/min}$. Após a administração de agentes bloqueadores β -adrenérgicos, a infusão de dobutamina não consegue aumentar o débito cardíaco, porém a resistência periférica total aumenta, confirmando o fato de que a dobutamina exerce efeitos diretos moderados sobre os receptores α na vasculatura.

Efeitos adversos. Em alguns pacientes, a pressão arterial e a frequência cardíaca podem aumentar significativamente durante a administração de dobutamina, podendo exigir a redução da velocidade de infusão. Os pacientes com história de hipertensão podem correr maior risco de desenvolver uma resposta pressora exagerada. Como a dobutamina facilita a condução atrioventricular, os pacientes com fibrilação atrial correm risco de aumento pronunciado na taxa de resposta ventricular. Para evitar esse problema, pode ser necessária a administração de digoxina ou a instituição de outras medidas. Alguns pacientes podem desenvolver atividade ventricular ectópica. Como qualquer outro agente inotrópico, a dobutamina pode aumentar potencialmente o tamanho do infarto do miocárdio pelo aumento da demanda de oxigênio do miocárdio. Esse risco deve ser avaliado em relação ao estado clínico global do paciente. A eficácia da dobutamina no decorrer de um período de mais de vários dias é incerta; há evidências de desenvolvimento de tolerância (Unverferth *et al.*, 1980).

Usos terapêuticos. A dobutamina (*cloridrato de dobutamina*) está indicada para o tratamento a curto prazo da descompensação cardíaca que pode ocorrer após cirurgia cardíaca ou em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou infarto agudo do miocárdio. Nesses pacientes, a dobutamina aumenta o débito cardíaco e o volume sistólico, geralmente sem aumento pronunciado da frequência cardíaca. Em geral, as alterações na pressão arterial ou na resistência periférica são de menor importância, embora alguns pacientes possam apresentar elevações pronunciadas da pressão arterial ou da frequência cardíaca. As evidências clínicas de sua eficácia a longo prazo permanecem incertas. É interessante assinalar a utilidade da infusão de dobutamina em combinação com ecocardiografia na avaliação não-invasiva de pacientes com coronariopatia (Madu *et al.*, 1994). A estimulação do coração com dobutamina pode revelar anormalidades cardíacas em pacientes cuidadosamente selecionados.

A dobutamina possui meia-vida de cerca de 2 min; os principais metabólitos são conjugados da dobutamina e 3-O-metildobutamina. O início do efeito é rápido. Por conseguinte, não há necessidade de dose de ataque e em geral são obtidas concentrações no estado de equilíbrio dinâmico no decorrer

de 10 min após o início da infusão. Tipicamente, a velocidade de infusão necessária para aumentar o débito situa-se entre 2,5 e 10 $\mu\text{g/kg/min}$, embora algumas vezes seja necessário o uso de velocidades maiores de infusão. A velocidade e a duração da infusão são determinadas pelas respostas clínicas e hemodinâmicas do paciente.

Agonistas β_2 -adrenérgicos seletivos

Alguns dos principais efeitos adversos dos agonistas β -adrenérgicos no tratamento da asma são causados pela estimulação dos receptores β_1 -adrenérgicos no coração. Por conseguinte, foram desenvolvidos fármacos com afinidade preferencial pelos receptores β_2 em comparação com os receptores β_1 . Todavia, essa seletividade não é absoluta e desaparece em concentrações suficientemente altas desses fármacos.

Uma segunda estratégia que melhorou a utilidade de vários agonistas β_2 -seletivos no tratamento da asma consiste em modificações estruturais, resultando em menor taxa metabólica e aumento da biodisponibilidade oral (em comparação com as catecolaminas). As modificações efetuadas incluem a introdução de grupos hidroxila nas posições 3 e 5 do anel fenil ou a substituição do grupo hidroxila na posição 3 por outro componente. Tais modificações produzem fármacos como o *metaproterenol*, a *terbutalina* e o *salbutamol*, que não são substratos da COMT. Os substituintes volumosos no grupo amino das catecolaminas contribuem para sua potência no nível dos receptores β -adrenérgicos, redução da atividade nos receptores α -adrenérgicos e diminuição do metabolismo pela MAO (Nelson, 1982).

Uma estratégia final para aumentar a ativação preferencial dos receptores β_2 pulmonares consiste na administração de pequenas doses do fármaco por via inalatória, na forma de aerossol. Tipicamente, essa abordagem permite a ativação eficaz dos receptores β_2 nos brônquios, com concentrações sistêmicas muito baixas do fármaco (Newhouse e Dolovich, 1986). Por conseguinte, existe menor probabilidade de ativar os receptores β_1 cardíacos ou estimular os receptores β_2 no músculo esquelético, que podem causar tremor e, portanto, limitar a terapia oral.

A administração de agonistas β -adrenérgicos na forma de aerossol (ver Cap. 28) resulta tipicamente numa resposta terapêutica muito rápida, em geral no decorrer de poucos minutos, apesar de alguns agonistas, como o salmeterol, exibirem um início de ação tardio. Enquanto a injeção subcutânea também produz broncodilatação imediata, o efeito máximo de um fármaco administrado por via oral pode levar várias horas para se manifestar. A terapia com aerossol depende da liberação do fármaco nas vias respiratórias distais. Por sua vez, isso depende do tamanho das partículas no aerossol e dos parâmetros respiratórios, como fluxo inspiratório, volume corrente, tempo de suspensão da respiração e diâmetro das vias respiratórias (Newhouse e Dolovich, 1986). Apenas cerca de 10% de uma dose inalada realmente penetram nos pulmões, com grande parte do restante sendo deglutida e, em última análise, podendo ser absorvida. Para que a terapia com aerossol seja bem-sucedida, é preciso que o paciente domine a técnica de administração do medicamento. Muitos pacientes, em particular crianças e indivíduos idosos, não utilizam as técnicas ideais, muitas vezes devido a instruções inadequadas (Kelly, 1985; Newhouse e Dolovich, 1986). Nesses pacientes, os aparelhos com espaçadores podem melhorar a eficácia da terapia inalatória (ver Cap. 28).

No tratamento da asma, os agonistas β -adrenérgicos são utilizados para ativar os receptores pulmonares que relaxam o músculo liso brônquico e diminuem a resistência das vias respiratórias. Embora essa ação pareça constituir um importante efeito terapêutico desses fármacos em pacientes com asma, as evidências sugerem que os agonistas β -adrenérgicos também podem suprimir a liberação de leucotrienos e de histamina dos mastócitos no tecido pulmonar (Hughes *et al.*, 1983), aumentar a função mucociliar, diminuir a

permeabilidade microvascular e, possivelmente, inibir a fosfolipase A_2 (Seale, 1988). A importância relativa dessas ações no tratamento da asma humana ainda não foi estabelecida. Entretanto, é cada vez mais evidente que a inflamação das vias respiratórias está diretamente envolvida na hiper-responsividade das vias respiratórias (ver Cap. 28). Por conseguinte, o uso de antiinflamatórios, como os esteróides inalados pode ser de suma importância. O uso de agonistas β -adrenérgicos para o tratamento da asma é discutido no Cap. 28.

Metaproterenol. O *metaproterenol* (denominado *orciprenalina* na Europa), juntamente com a terbutalina e o fenoterol, pertencem à classe estrutural dos broncodilatadores do resorcinol, que possuem grupos hidroxila nas posições 3 e 5 do anel fenil (mas não nas posições 3-4, como nos catecóis) (ver Quadro 10.1). Por conseguinte, o metaproterenol mostra-se resistente à metilação pela COMT e uma fração significativa (40%) sofre absorção na forma ativa após administração oral. O metaproterenol é excretado primariamente como conjugados do ácido glicurônico. O metaproterenol é considerado um agente β_2 -seletivo, embora seja provavelmente menos seletivo que o albuterol ou a terbutalina. Os efeitos são observados poucos minutos após a inalação e persistem por várias horas. Após administração oral, o início de ação é mais lento, porém os efeitos duram 3-4 horas. O metaproterenol (*sulfato de metaproterenol*) é utilizado no tratamento a longo prazo das doenças obstrutivas das vias respiratórias, bem como no tratamento do broncospasmo agudo (ver Cap. 28).

Terbutalina. A *terbutalina* é um broncodilatador β_2 -seletivo. Contém um anel resorcinol e, portanto, não é um substrato para metilação pela COMT. Mostra-se eficaz quando administrada por via oral, subcutânea ou inalatória. Os efeitos são observados rapidamente após inalação ou administração parenteral. Após inalação, sua ação pode persistir por 3-6 horas. No caso de administração oral, o início do efeito pode demorar 1-2 horas. A terbutalina (*sulfato de terbutalina*) é utilizada no tratamento a longo prazo das doenças obstrutivas das vias respiratórias, bem como no tratamento do broncospasmo agudo. Além disso, é disponível para uso parenteral no tratamento de emergência do estado asmático (ver Cap. 28).

Albuterol. O *albuterol* (salbutamol) é um agonista β_2 -adrenérgico seletivo com propriedades farmacológicas e indicações terapêuticas semelhantes às da terbutalina. É administrado por inalação ou por via oral para alívio sintomático do broncospasmo. Quando administrado por inalação, causa broncodilatação significativa em 15 min e os efeitos podem ser demonstrados durante 3-4 horas. Os efeitos cardiovasculares do albuterol são consideravelmente mais fracos que os do isoproterenol quando são administradas doses por inalação que causam broncodilatação comparável.

Isotetarina. A *isotetarina* foi o primeiro agente com seletividade β_2 amplamente utilizado no tratamento da obstrução das vias respiratórias. Todavia, seu grau de seletividade para os receptores β_2 -adrenérgicos pode não se aproximar daquele de alguns dos outros agentes. Embora seja resistente ao metabolismo pela MAO, trata-se de uma catecolamina, sendo, portanto, um bom substrato para a COMT (ver Quadro 10.1). Por conseguinte, só é utilizada por inalação no tratamento de episódios agudos de broncoconstrição.

Pirbuterol. O *pirbuterol* é um agonista β_2 relativamente seletivo. É estruturalmente idêntico ao albuterol, à exceção da substituição do anel benzênico por um anel de piridina (Richards e Brogden, 1985). O acetato de pirbuterol está disponível para terapia por inalação, sendo administrado tipicamente a cada 4-6 horas.

Bitolterol. O *bitolterol* (*mesilato de bitolterol*) é um novo agonista β_2 em que os grupos hidroxila do catecol são protegidos por esterificação com 4-metilbenzoato. As esterases presentes nos pulmões e em outros tecidos hidrolisam esse pró-fármaco à forma ativa, colterol, ou a terbutilnorepinefrina (ver Quadro 10.1). Os resultados de estudos efetuados em animais sugeriram que essas esterases estão presentes no pulmão em maiores concentrações do que em outros tecidos, como o coração (Nelson, 1986; Friedel e

Brogden, 1988). A duração do efeito do bitolterol após inalação varia de 3-6 horas.

Fenoterol. O *fenoterol* é um agonista dos receptores adrenérgicos β_2 -seletivo. Após sua inalação, o início de ação é imediato e o efeito persiste tipicamente por 4-6 horas. O *fenoterol* não está disponível nos EUA. A possível associação do uso do *fenoterol* a um aumento no número de mortes por asma na Nova Zelândia é controversa (Pearce *et al.*, 1995; Suissa e Ernst, 1997).

Formoterol. O *formoterol* é um agonista dos receptores adrenérgicos β_2 -seletivo de ação longa. Ocorre broncodilatação significativa poucos minutos após a inalação de uma dose terapêutica, podendo a ação persistir por um período de até 12 h (Faulds *et al.*, 1991). A principal vantagem do *formoterol* sobre muitos outros agonistas β_2 -seletivos reside na sua prolongada duração de ação, que pode ser particularmente vantajosa em situações como a asma noturna. O *formoterol* não está disponível nos EUA.

Procaterol. O *procaterol* é um agonista dos receptores adrenérgicos β_2 -seletivo. Após inalação, o início de ação é imediato e a ação do fármaco persiste por cerca de 5 horas. O *procaterol* não está disponível nos EUA.

Salmeterol. O *salmeterol* é um agonista dos receptores adrenérgicos β_2 -seletivo, com duração de ação prolongada de cerca de 12 horas. Todavia, o início de sua ação é relativamente lento após inalação, de modo que o fármaco não é apropriado para alívio imediato das crises inesperadas de broncoespasmo (Lötvall e Svedmyr, 1993; Brogden e Faulds, 1991).

Ritodrina. A *ritodrina* é um agonista β_2 -adrenérgico seletivo desenvolvido especificamente para uso como relaxante uterino. Todavia, suas propriedades farmacológicas assemelham-se estreitamente às dos outros agentes desse grupo. A *ritodrina* sofre absorção rápida, porém incompleta (30%) após administração oral, e 90% do fármaco são excretados na urina sob a forma de conjugados inativos; cerca de 50% da *ritodrina* são excretados de modo inalterado após administração intravenosa. As propriedades farmacocinéticas da *ritodrina* são complexas e ainda não foram totalmente definidas, sobretudo em mulheres grávidas.

Usos terapêuticos. A *ritodrina* pode ser administrada por via intravenosa a pacientes selecionados com o objetivo de interromper o trabalho de parto prematuro. A *ritodrina* e agentes correlatos podem prolongar a gravidez (King *et al.*, 1988). Todavia, os agonistas β_2 -seletivos podem não apresentar benefícios clinicamente significativos sobre a mortalidade perinatal, podendo, na verdade, aumentar a morbidade materna (The Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992; Higby *et al.*, 1993; Johnson, 1993). Considerando-se os progressos modernos na assistência a prematuros, é possível que os estudos clínicos realizados podem não ter tido poder estatístico suficiente para demonstrar efeitos clínicos sutis, mas potencialmente importantes. Muitos outros fármacos são utilizados para retardar o trabalho de parto (Bossmar, 1998; Norwitz *et al.*, 1999). A terapia com magnésio pode prolongar o trabalho de parto em mulheres pré-termo. Há algumas evidências sugerindo que a indometacina pode prolongar o trabalho de parto pré-termo, embora não se tenha estabelecido uma relação risco-benefício favorável (Panter *et al.*, 1999). Além disso, embora os bloqueadores dos canais de cálcio prolonguem o trabalho de parto prematuro, seus benefícios a longo prazo ainda não estão bem estabelecidos (ver Cap. 32; Carr *et al.*, 1999).

Efeitos adversos dos agonistas β_2 -seletivos. Os principais efeitos adversos dos agonistas β -adrenérgicos resultam da ativação excessiva dos receptores β -adrenérgicos. Os pacientes com doença cardiovascular subjacente correm risco particular de apresentar reações significativas. Entretanto, a probabilidade de efeitos adversos pode ser acentuadamente reduzida em pacientes com doença pulmonar mediante administração do fármaco por via inalatória, em lugar da via oral ou parenteral.

O tremor dos músculos esqueléticos constitui um efeito adverso relativamente comum dos agonistas adrenérgicos β_2 -seletivos. Em geral, verifica-se o desenvolvimento de tolerância a esse efeito e ainda não foi esclarecido se a tolerância reflete uma dessensibiliza-

ção dos receptores β_2 dos músculos esqueléticos ou uma adaptação do SNC. Esse efeito adverso pode ser minimizado iniciando-se a terapia oral com uma dose baixa, que é progressivamente aumentada à medida que surge tolerância ao tremor. A sensação de inquietação, apreensão e ansiedade pode limitar o tratamento com esses fármacos, particularmente após tratamento oral ou parenteral.

A taquicardia constitui um efeito adverso comum dos agonistas β -adrenérgicos administrados por via sistêmica. A estimulação da frequência cardíaca ocorre primariamente via receptores β_1 . Não se sabe ao certo até que ponto o aumento da frequência cardíaca também resulta da ativação dos receptores β_2 cardíacos ou de efeitos reflexos que têm sua origem na vasodilatação periférica mediada pelos receptores β_2 . Todavia, durante uma crise de asma grave, a frequência cardíaca pode, na realidade, diminuir durante a terapia com agonista β -adrenérgico, presumivelmente devido a uma melhora da função pulmonar, com conseqüente redução da estimulação simpática cardíaca endógena. Em pacientes que não apresentam cardiopatia, os agonistas β raramente causam arritmias significativas ou isquemia do miocárdio; todavia, os pacientes com coronariopatia subjacente ou com arritmias preexistentes correm maior risco. O risco de efeitos cardiovasculares adversos também é maior nos pacientes em uso de inibidores da MAO.

A tensão de oxigênio arterial pode cair quando se inicia o tratamento de pacientes com exacerbação aguda da asma, o que pode resultar da dilatação vascular pulmonar induzida pelo fármaco, com conseqüente aumento do desequilíbrio entre ventilação e perfusão, efeito que costuma ser pequeno e transitório. Deve-se administrar oxigênio suplementar, se necessário. Foi relatada a ocorrência de edema pulmonar grave em mulheres em uso de *ritodrina* ou *terbutalina* para o trabalho de parto prematuro.

Os resultados de diversos estudos epidemiológicos sugeriram uma possível ligação adversa entre o uso prolongado de agonistas β -adrenérgicos e a morte ou quase-morte por asma (Suissa *et al.*, 1994). Embora seja difícil interpretar corretamente esses resultados, os estudos efetuados levantaram dúvidas quanto ao papel dos agonistas β -adrenérgicos no tratamento da asma crônica. A tolerância aos efeitos dos agonistas β -adrenérgicos foi extensamente estudada, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (ver Cap. 6). A administração sistêmica a longo prazo de agonistas β -adrenérgicos resulta em infra-regulação dos receptores β em alguns tecidos e em redução das respostas farmacológicas. Entretanto, parece provável que a tolerância aos efeitos pulmonares desses fármacos não represente um problema clínico importante para a maioria dos pacientes asmáticos que não ultrapassam as doses recomendadas de agonistas β -adrenérgicos durante períodos prolongados (Jenne, 1982; Tattersfield, 1985).

Existem algumas evidências sugerindo que o uso regular de agonistas β_2 -seletivos pode causar maior hiper-reatividade brônquica e deterioração no controle da doença (Lipworth e McDevitt, 1992; Hancox *et al.*, 1999). Ainda não se sabe até que ponto essa associação adversa potencial pode ser ainda mais desfavorável para os agonistas β de ação muito longa ou o uso de doses excessivas de medicação (Beasley *et al.*, 1999). Todavia, para pacientes que necessitam de uso regular desses fármacos durante períodos prolongados, deve-se considerar fortemente o uso de terapia adicional ou alternativa, como a administração de corticosteróides inalados.

Os agonistas β -adrenérgicos em grandes doses causam necrose do miocárdio em animais de laboratório. Quando administrados por via parenteral, esses agentes também podem elevar as concentrações plasmáticas de glicose, lactato e ácidos graxos livres e diminuir a concentração de K^+ . O declínio na concentração de K^+ pode ser especialmente importante em pacientes com cardiopatia, sobretudo naqueles que tomam glicosídeos cardíacos e diuréticos. Em alguns pacientes diabéticos, a hiperglicemia pode ser agravada por esses medicamentos, podendo ser necessária a administração

de doses maiores de insulina. Todos esses efeitos adversos são bem menos prováveis com a terapia inalatória que com a terapia parenteral ou oral.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS α_1 -SELETIVOS

Os principais efeitos clínicos de diversos simpaticomiméticos se devem à ativação dos receptores α -adrenérgicos no músculo liso vascular. Em consequência, a resistência vascular periférica aumenta e a pressão arterial é mantida ou sofre elevação. Embora a utilidade clínica desses fármacos seja limitada, podem ser úteis no tratamento de alguns pacientes com hipotensão ou choque. A *fenilefrina* e a *metoxamina* são vasoconstritores de ação direta e ativadores seletivos dos receptores α_1 . A *mefentermina* e o *metaraminol* atuam tanto direta quanto indiretamente, isto é, parte de seus efeitos é mediada pela liberação de norepinefrina endógena.

Metoxamina

A metoxamina (*cloridrato de metoxamina*; ver Quadro 10.1) é um agonista adrenérgico α_1 -seletivo; como tal, aumenta a resistência vascular periférica de acordo com a dose. O fármaco pode exibir diferentes atividades intrínsecas no nível dos receptores α_1 em diferentes tecidos (Garcia-Sainz *et al.*, 1985). A metoxamina não ativa os receptores β -adrenérgicos nem estimula o SNC. Todavia, em altas concentrações, a metoxamina tem alguma capacidade de bloquear os receptores β . A principal resposta cardiovascular ao fármaco consiste em elevação da pressão arterial, associada a bradicardia sinusal, devido à ativação dos reflexos vagais; a redução da frequência cardíaca é bloqueada em grande parte pela atropina. A metoxamina pode ser utilizada por via intravenosa no tratamento dos estados hipotensivos.

Fenilefrina

A *fenilefrina* é um agonista α_1 -seletivo; ativa os receptores β -adrenérgicos apenas quando presente em concentrações muito mais elevadas. Do ponto de vista químico, a fenilefrina difere da epinefrina apenas pela ausência de um grupo hidroxila na posição 4 do anel benzênico (ver Quadro 10.1). Os efeitos farmacológicos da fenilefrina assemelham-se aos da metoxamina. O fármaco provoca acentuada vasoconstrição arterial durante a infusão intravenosa. A fenilefrina (*cloridrato de fenilefrina*) também é utilizada como descongestionante nasal e midriático em várias formulações nasais e oftálmicas (ver usos oftálmicos no Cap. 66).

Mefentermina

A *mefentermina* (ver Quadro 10.1) é um agente simpaticomimético que atua tanto direta quanto indiretamente, tendo muitas semelhanças com a efedrina (ver adiante). Após injeção intramuscular, o início de ação é imediato (em 5-15 min) e os efeitos podem persistir por várias horas. Como o fármaco libera norepinefrina, a contração cardíaca aumenta e ocorre habitualmente aumento do débito cardíaco e das pressões sistólica e diastólica. A alteração da frequência cardíaca é variável, dependendo do grau do tônus vagal. Os efeitos adversos estão relacionados com a estimulação do SNC, elevações excessivas da pressão arterial e a ocorrência de arritmias. A mefentermina (*sulfato de mefentermina*) é utilizada na prevenção da hipotensão que frequentemente acompanha a raqui-anestesia.

Metaraminol

O metaraminol (*bitartrato de metaraminol*) (ver Quadro 10.1) é um agente simpaticomimético com efeitos diretos proeminentes sobre os receptores α -adrenérgicos vasculares. O metaraminol também é um agente de ação indireta, que estimula a norepinefrina. O fármaco tem sido utilizado no tratamento dos estados hipotensivos ou no alívio das crises de taquicardia atrial paroxística, em particular aquelas associadas à hipotensão (ver no Cap. 35 os tratamentos preferidos dessa forma de arritmia).

Midodrina

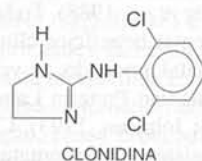
A midodrina é um agonista α_1 -adrenérgico eficaz por via oral (Fouad-Tarazi *et al.*, 1995). Trata-se de um pró-fármaco cuja atividade decorre de sua conversão em metabólito ativo, a desglímidodrina, que atinge concentrações máximas cerca de 1 h após a administração de uma dose de midodrina. A meia-vida da desglímidodrina é de cerca de 3 horas. Por conseguinte, a duração de ação do fármaco é de cerca de 4-6 horas. As elevações da pressão arterial induzidas pela midodrina estão associadas a contração do músculo liso tanto arterial quanto venoso, efeito vantajoso no tratamento de pacientes com insuficiência autônoma e hipotensão postural (McClellan *et al.*, 1998). Nesses pacientes, a hipotensão supina constitui uma complicação frequente, que pode ser minimizada ao evitar o uso do fármaco ao deitar e elevando a cabeceira da cama. O uso muito cauteloso de um anti-hipertensivo de ação curta ao deitar pode ser útil para alguns pacientes. A dose típica, obtida por cuidadosa titulação das respostas da pressão arterial, varia entre 2,5 e 10 mg, 3 \times /dia, a intervalos de 4 horas.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS α_2 -SELETIVOS

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos seletivos são utilizados primariamente no tratamento da hipertensão sistêmica. Sua eficácia como anti-hipertensivos é um tanto surpreendente, visto que numerosos vasos sanguíneos contêm receptores α_2 pós-sinápticos que promovem a vasoconstrição (ver Cap. 6). Com efeito, a clonidina foi inicialmente desenvolvida como descongestionante nasal vasoconstritor. Sua capacidade de baixar a pressão arterial resulta da ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos nos centros de controle cardiovascular do SNC, que suprime o efluxo de atividade do sistema nervoso simpático do cérebro.

Clonidina

A *clonidina*, uma imidazolina, foi sintetizada no início da década de 1960. Constatou-se que o fármaco causa vasoconstrição mediada pelos receptores α -adrenérgicos. Durante a avaliação clínica do fármaco como descongestionante nasal tópico, foi descoberto que a clonidina causa hipotensão, sedação e bradicardia. A fórmula estrutural da clonidina é a seguinte:



Efeitos farmacológicos. Os principais efeitos farmacológicos da clonidina envolvem alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca, apesar de o fármaco exercer uma variedade de outras ações importantes. A infusão intravenosa de clonidina provoca elevação aguda da pressão arterial, aparentemente devido à ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos no músculo liso vascular (Kobinger, 1978). A afinidade da clonidina por esses receptores é elevada, embora ela seja um agonista parcial com eficácia relativamente baixa nesses locais. A resposta hipertensiva que acompanha a administração parenteral de clonidina geralmente não é observada quando o fármaco é utilizado por via oral. Entretanto, mesmo após administração intravenosa, a vasoconstrição transitória é seguida de uma resposta hipotensora mais prolongada, que resulta da diminuição do efluxo central de impulsos no sistema nervoso simpático. O mecanismo exato pelo qual a clonidina reduz a pressão arterial ainda não está totalmente esclarecido. O efeito parece resultar, pelo menos em parte, da ativação dos receptores α_2 na região inferior do tronco encefálico, ação central demonstrada pela infusão de pequenas quantidades do fármaco nas artérias vertebrais ou pela injeção direta na cisterna magna.

Dados obtidos com o uso de [3 H]clonidina como radioligante em ensaios de ligação de receptores sugerem a existência de locais de ligação noradrenérgicos preferenciais de imidazolina no cérebro. Entretanto, esses locais

não se ligam às catecolaminas e, portanto, não têm a capacidade de mediar os efeitos hipotensivos centralmente mediados da norepinefrina. Há evidências crescentes de que esses locais preferenciais de imidazolina podem representar uma nova família de receptores através dos quais a clonidina e outras imidazolininas podem produzir efeitos hipotensivos (van Zwieten, 1999). Entretanto, a ausência de um efeito anti-hipertensivo da clonidina e de outros ligantes de imidazolina em camundongos obtidos por engenharia genética, que carecem de receptores α_{2A} -adrenérgicos funcionais, reforça a importância desse subtipo de receptor na mediação dos efeitos da clonidina e dos ligantes de imidazolina atualmente disponíveis, como a moxonidina e a rilmenidina (MacMillan *et al.*, 1996; Zhu *et al.*, 1999).

A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos (Langer *et al.*, 1980). Esses efeitos são bloqueados por antagonistas α_2 -seletivos, como a iombina. A clonidina também estimula o fluxo parassimpático, o que pode contribuir para a redução da frequência cardíaca em consequência do aumento do tônus vagal, bem como redução do impulso simpático. Além disso, alguns dos efeitos anti-hipertensivos da clonidina podem ser mediados pela ativação de receptores α_2 pré-sinápticos, que suprimem a liberação de norepinefrina das terminações nervosas periféricas. A clonidina diminui a concentração plasmática de norepinefrina e reduz sua excreção na urina.

Absorção, destino e excreção. A clonidina é bem absorvida após administração oral e sua biodisponibilidade atinge quase 100%. A concentração máxima no plasma e o efeito hipotensor máximo são observados 1-3 h após a administração de uma dose oral. A meia-vida de eliminação varia de 6-24 h, com média de cerca de 12 h (Lowenthal *et al.*, 1988). Cerca de metade de uma dose administrada pode ser recuperada de modo inalterado na urina, podendo haver aumento da meia-vida do fármaco na presença de insuficiência renal. Existe uma boa correlação entre as concentrações plasmáticas de clonidina e seus efeitos farmacológicos. Um emplastro de liberação transdérmica permite a administração contínua de clonidina como alternativa da terapia oral. O fármaco é liberado a velocidade aproximadamente constante durante uma semana; são necessários 3 ou 4 dias para atingir concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico. Quando se remove o emplastro, as concentrações plasmáticas permanecem estáveis durante cerca de 8 h e, a seguir, declinam de modo gradual no decorrer de um período de vários dias, estando essa redução associada a uma elevação da pressão arterial (Langley e Heel, 1988; Lowenthal *et al.*, 1988).

Efeitos adversos. Os principais efeitos adversos da clonidina consistem em boca seca e sedação. Essas respostas, que são observadas em pelo menos 50% dos pacientes, podem exigir a suspensão do fármaco. Entretanto, sua intensidade pode diminuir depois de várias semanas de terapia. Além disso, pode ocorrer disfunção sexual. Em alguns pacientes, observa-se a presença de bradicardia pronunciada. Esses efeitos e alguns dos outros efeitos adversos da clonidina estão frequentemente relacionados com a dose, podendo sua incidência diminuir com a administração transdérmica do medicamento, visto que é possível obter eficácia anti-hipertensiva evitando-se, ao mesmo tempo, as concentrações máximas relativamente altas alcançadas após a administração oral do fármaco. Todavia, essa possibilidade requer maior avaliação (Langley e Heel, 1988). Em cerca de 15-20% dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento de dermatite de contato com o uso da clonidina no sistema transdérmico. Ocorrem reações de abstinência após a interrupção abrupta da terapia a longo prazo com clonidina em alguns pacientes hipertensos (Parker e Atkinson, 1982; *ver também* Cap. 33).

Usos terapêuticos. O principal uso terapêutico da clonidina (*cloridrato de clonidina*) é observado no tratamento da hipertensão (*ver* Cap. 33). A clonidina também tem eficácia evidente no tratamento de uma variedade de outros distúrbios. A estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos no trato gastrointestinal pode aumentar a absorção de cloreto de sódio e de líquido e inibir a secreção de bicarbonato (Chang *et al.*, 1986). Essa ação pode explicar por que a clonidina melhora a diarreia em alguns pacientes diabéticos com neuropatia autônoma

(Fedorak *et al.*, 1985). A clonidina também se mostra útil no tratamento e na preparação de dependentes para a suspensão de narcóticos (Gold *et al.*, 1978), álcool (Bond, 1986) e tabaco (Glassman *et al.*, 1988) (*ver* Cap. 24). A clonidina pode ajudar a melhorar parte da atividade nervosa simpática adversa associada à interrupção desses agentes, bem como diminuir o desejo mórbido pelo fármaco. Os benefícios da clonidina a longo prazo nessas situações, bem como em distúrbios neuropsiquiátricos, ainda não foram determinados (Bond, 1986). A clonidina pode ser útil em pacientes selecionados que recebem anestesia, visto que ela pode diminuir a necessidade de anestésico e aumentar a estabilidade hemodinâmica (Flacke *et al.*, 1987; Hayashi e Maze, 1993; *ver também* Cap. 14). Outros benefícios potenciais da clonidina e fármacos correlatos, como a *dexmedetomidina*, na anestesia incluem sedação e ação ansiolítica pré-operatória, ressecamento das secreções e analgesia. A administração transdérmica de clonidina pode ser útil para reduzir a incidência dos fogachos da menopausa (Nagamani *et al.*, 1987).

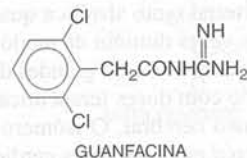
A administração aguda de clonidina tem sido utilizada no diagnóstico diferencial de pacientes com hipertensão e suspeita de feocromocitoma. Em pacientes com hipertensão primária, as concentrações plasmáticas de norepinefrina sofrem acentuada redução depois de uma dose única de clonidina, resposta não observada em muitos pacientes com feocromocitoma (Bravo *et al.*, 1981). A capacidade da clonidina de ativar os receptores α_2 pós-sinápticos no músculo liso vascular tem sido explorado num número limitado de pacientes, cuja insuficiência autônoma é grave a ponto de não haver resposta simpática reflexa com a posição ortostática; por conseguinte, a hipotensão postural é pronunciada. Como o efeito central da clonidina sobre a pressão arterial não é importante nesses pacientes, o fármaco pode elevar a pressão arterial e melhorar os sintomas da hipotensão postural (Robertson *et al.*, 1983a).

Apraclonidina

A *apraclonidina* é um agonista α_2 -adrenérgico relativamente seletivo, utilizado localmente para reduzir a pressão intra-ocular. Apesar de o mecanismo envolvido não estar bem esclarecido, pode estar relacionado com a redução na formação do humor aquoso (*ver* Cap. 66).

Guanfacina

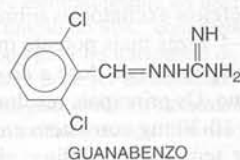
A guanfacina é um derivado da fenilacetilguanidina. Sua fórmula estrutural é a seguinte:



A guanfacina (*cloridrato de guanfacina*) é um agonista α_2 -adrenérgico mais seletivo que a clonidina para os receptores α_2 . A semelhança da clonidina, a guanfacina diminui a pressão arterial pela ativação dos receptores do tronco encefálico, com consequente supressão da atividade do sistema nervoso simpático (Sorkin e Heel, 1986). O fármaco é bem absorvido após administração oral e tem grande volume de distribuição (4-6 l/kg). Cerca de 50% da guanfacina aparece de modo inalterado na urina, enquanto o restante é metabolizado. A meia-vida de eliminação varia de 12-24 horas. A guanfacina e a clonidina parecem ter eficácia semelhante no tratamento da hipertensão. O padrão de efeitos adversos dos 2 agentes também é semelhante, embora se tenha sugerido que alguns desses efeitos podem ser mais leves e ocorrer com menos frequência quando se administra guanfacina (Sorkin e Heel, 1986). Pode ocorrer uma síndrome de abstinência após a interrupção abrupta da guanfacina; todavia, parece ser menos frequente e mais leve que a síndrome que ocorre após a suspensão da clonidina. Parte dessa diferença pode estar relacionada com a meia-vida mais prolongada da guanfacina.

Guanabenz

O guanabenz e a guanfacina estão estreitamente relacionados do ponto de vista químico e farmacológico. A fórmula estrutural do guanabenz é a seguinte:



O guanabenz (*acetato de guanabenz*) é um agonista α_2 de ação central, que diminui a pressão arterial por um mecanismo semelhante ao da clonidina e da guanfacina (Holmes *et al.*, 1983). O guanabenz tem meia-vida de 4-6 h e sofre extenso metabolismo no fígado. Pode ser necessário ajustar a posologia em pacientes com cirrose hepática. Os efeitos adversos causados pelo guanabenz (p. ex., boca seca e sedação) assemelham-se aos observados com a clonidina.

Metildopa

A metildopa (α -metil-3,4-diidroxifenilalanina) é um agente anti-hipertensivo de ação central. A metildopa é metabolizada a α -metilnorepinefrina no cérebro, e acredita-se que esse composto seja capaz de ativar os receptores α_2 adrenérgicos centrais e reduzir a pressão arterial de modo semelhante ao mecanismo da clonidina. A metildopa é discutida de modo mais pormenorizado no Cap. 33.

Tizanidina

A tizanidina é um relaxante muscular utilizado para o tratamento da espasticidade associada a distúrbios cerebrais e medulares. Trata-se também de um agonista dos receptores α_2 , com algumas propriedades semelhantes às da clonidina (Wagstaff e Bryson, 1997).

Brimonidina

O tartarato de brimonidina é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos administrado ocularmente para reduzir a pressão intra-ocular em pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto (ver Cap. 66).

OUTROS AGONISTAS ADRENÉRGICOS

Anfetamina

A *anfetamina*, β -fenilisopropilamina racêmica (ver Quadro 10.1), exerce poderosas ações estimulantes sobre o SNC, além das ações α e β periféricas comuns aos agentes simpaticomiméticos de ação indireta. Ao contrário da epinefrina, a anfetamina mostra-se eficaz após administração oral e seus efeitos duram várias horas.

Respostas cardiovasculares. A anfetamina administrada por via oral eleva a pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica. A frequência cardíaca muitas vezes diminui de modo reflexo e podem ocorrer arritmias cardíacas com o uso de grandes doses. Não ocorre aumento do débito cardíaco com doses terapêuticas e não há muita alteração do fluxo sanguíneo cerebral. O isômero *l* é ligeiramente mais potente que o isômero *d* em suas ações cardiovasculares.

Outros músculos lisos. Em geral, os músculos lisos respondem à anfetamina da mesma forma que o fazem as outras aminas simpaticomiméticas. O efeito contrátil sobre o esfíncter vesical é particularmente pronunciado e, por essa razão, a anfetamina tem sido utilizada no tratamento da enurese e da incontinência. Em certas ocasiões, ocorrem dor e dificuldade à micção. Os efeitos gastrintestinais da anfetamina são imprevisíveis. Se a atividade entérica for pronunciada, a anfetamina pode causar relaxamento e retardar o trânsito do conteúdo intestinal; se o intestino já estiver relaxado, pode-se observar o efeito oposto. A resposta do útero humano varia, mas consiste habitualmente em aumento do tônus.

Sistema nervoso central. A anfetamina é uma das aminas simpaticomiméticas mais potentes na estimulação do SNC. Ela estimula o centro respiratório bulbar, reduz o grau de depressão central causado por vários fármacos e provoca outros sinais de estimulação do SNC. Acredita-se que esses efeitos sejam devidos à estimulação cortical e, possivelmente, à estimulação do sistema reticular de ativação. No entanto, ela é capaz de atenuar a descarga máxima de convulsão do eletrochoque e prolongar o período resultante de depressão. Na produção de efeitos excitatórios sobre o SNC, o isômero *d* (dextroanfetamina) é 3-4 vezes mais potente que o isômero *l*.

Os efeitos psíquicos dependem da dose e do estado mental e da personalidade do indivíduo. Os principais resultados da administração de uma dose oral de 10-30 mg consistem em estado de vigília, estado de alerta e menor sensação de fadiga; elevação do humor,

com maior iniciativa, autoconfiança e capacidade de concentração; com frequência, entusiasmo e euforia; e aumento da atividade motora e da fala. O desempenho de tarefas mentais simples é aprimorado; todavia, embora o indivíduo possa executar mais trabalho, o número de erros pode aumentar. O desempenho físico — p. ex. nos atletas, — aumenta, de modo que o fármaco é frequentemente utilizado de modo abusivo para esse propósito. Esses efeitos não são invariáveis e podem ser revertidos com doses excessivas ou uso repetido. A administração prolongada ou o uso de grandes doses quase sempre são seguidos de depressão e fadiga. Muitos indivíduos aos quais se administra anfetamina apresentam cefaléia, palpação, tontura, distúrbios vasomotores, agitação, confusão, disforia, apreensão, delírio ou fadiga (ver Cap. 24).

Fadiga e sono. A prevenção e a reversão da fadiga com a anfetamina foram extensamente estudadas em laboratório, em estudos de campo militares e em atletas. Em geral, a duração do desempenho adequado aumenta antes do aparecimento da fadiga e os efeitos da última são revertidos pelo menos parcialmente. A melhora mais notável parece ocorrer quando o desempenho encontra-se diminuído em consequência de fadiga e falta de sono. Essa melhora pode ser, em parte, decorrente da alteração de atitudes desfavoráveis com relação à tarefa. Todavia, a anfetamina reduz a frequência dos lapsos de atenção que prejudicam o desempenho após privação prolongada do sono e, portanto, melhora a execução de tarefas que necessitam de maior atenção. A necessidade de sono pode ser adiada; entretanto, não pode ser evitada indefinidamente. Quando se suspende o fármaco após uso prolongado, o padrão do sono pode exigir até 2 meses para se normalizar.

Analgesia. A anfetamina e algumas outras aminas simpaticomiméticas exercem pequeno efeito analgésico, que não é pronunciado o suficiente para ser terapêuticamente útil. Todavia, a anfetamina pode aumentar a analgesia induzida por fármacos semelhantes à morfina.

Respiração. A anfetamina estimula o centro respiratório, aumentando a frequência e a profundidade da respiração. Em seres humanos normais, a administração de doses habituais do fármaco não aumenta apreciavelmente a frequência respiratória ou o volume minuto. Todavia, quando a respiração encontra-se deprimida por agentes de ação central, a anfetamina pode estimular a respiração.

Depressão do apetite. A anfetamina e fármacos semelhantes foram utilizados no tratamento da obesidade, embora a racionalidade desse uso seja, quando muito, questionável. A perda ponderal em seres humanos obesos tratados com anfetamina resulta quase totalmente da redução da ingestão de alimentos e, apenas em pequeno grau, do aumento do metabolismo. O local de ação situa-se, provavelmente, no centro da fome no hipotálamo lateral. A injeção de anfetamina nessa área, mas não no centro da saciedade ventromedial, suprime a ingestão de alimento. Os mecanismos neuroquímicos de ação não estão bem esclarecidos, porém podem envolver um aumento da liberação de norepinefrina e/ou dopamina (Samanin e Garattini, 1993). Nos seres humanos, verifica-se o rápido desenvolvimento de tolerância à supressão do apetite. Por conseguinte, a redução contínua de peso geralmente não é observada em indivíduos obesos sem restrição dietética (Silverstone, 1992; Bray, 1993).

Mecanismos de ação no SNC. A anfetamina parece exercer a maioria ou todos os seus efeitos sobre o SNC mediante a liberação de aminas biogênicas de seus locais de armazenamento nas terminações nervosas. O efeito de alerta da anfetamina, seu efeito anorético e, pelo menos, um componente de sua ação locomotora estimulante são presumivelmente mediados pela liberação de norepinefrina dos neurônios noradrenérgicos centrais. Esses efeitos podem ser evitados em animais de experimentação pelo tratamento com α -metiltirosina, um inibidor da tirosina hidroxilase e, portanto, da síntese de catecolaminas. Alguns aspectos da atividade locomotora e do comportamento estereotipado induzidos pela anfetamina representam, provavelmente, a consequência da liberação de dopamina das terminações nervosas dopaminérgicas, em particular no neocórtex. É necessária a administração de doses mais altas para que ocorram esses efeitos comportamentais, aspecto que se

correlaciona com a necessidade de concentrações mais altas de anfetamina para liberar dopamina de fatias de cérebro ou de sinaptossomos *in vitro*. Com doses ainda mais elevadas de anfetamina, ocorrem distúrbios da percepção e comportamento psicótico franco, efeitos que podem ser devidos à liberação de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) dos neurônios triptaminérgicos e da dopamina no sistema mesolímbico. Além disso, a anfetamina pode exercer efeitos diretos sobre os receptores centrais de 5-HT (ver Cap. 11).

Toxicidade e efeitos adversos. Os efeitos tóxicos agudos da anfetamina representam, em geral, extensões de suas ações terapêuticas e costumam resultar de dose excessiva. Os efeitos centrais comumente observados consistem em inquietação, tontura, tremor, reflexos hiperativos, loquacidade, tensão, irritabilidade, fraqueza, insônia, febre e, algumas vezes, euforia. Ocorrem confusão, agressividade, alterações da libido, ansiedade, delírio, alucinações paranoides, estados de pânico e tendências suicidas ou homicidas, sobretudo em pacientes com distúrbios mentais. Entretanto, esses efeitos psicóticos podem ser produzidos em qualquer indivíduo se forem ingeridas quantidades suficientes de anfetamina por um período prolongado. Em geral, a estimulação central é seguida de fadiga e depressão. Os efeitos cardiovasculares são comuns e incluem cefaléia, calafrios, palidez ou rubor, palpitação, arritmias cardíacas, dor anginosa, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Ocorre sudorese excessiva. Os sintomas relativos ao sistema gastrointestinal incluem boca seca, gosto metálico, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e cólicas abdominais. Em geral, a intoxicação fatal termina em convulsões e coma, sendo a ocorrência de hemorragias cerebrais o principal achado patológico.

A dose tóxica de anfetamina varia amplamente. Em certas ocasiões, ocorrem manifestações tóxicas na forma de idiossincrasia após a ingestão de apenas 2 mg; todavia, essas manifestações são raras com doses inferiores a 15 mg. Foi relatada a ocorrência de reações graves com doses de 30 mg, embora as doses de 400-500 mg nem sempre sejam fatais. Doses mais elevadas podem ser toleradas após uso crônico do fármaco.

O tratamento da intoxicação aguda por anfetamina pode incluir a acidificação da urina com a administração de cloreto de amônio, o que aumenta a taxa de eliminação. Pode ser necessário o uso de sedativos para os sintomas do SNC. A hipertensão grave pode exigir a administração de nitroprussiato de sódio ou de antagonista α -adrenérgico.

A intoxicação crônica com anfetamina provoca sintomas semelhantes aos da dosagem excessiva aguda; todavia, as condições mentais anormais são mais comuns. A perda de peso pode ser pronunciada. O efeito colateral mais grave consiste numa reação psicótica com alucinações vívidas e delírios paranoides, freqüentemente confundida com esquizofrenia. Em geral, a recuperação é rápida após a interrupção do fármaco; todavia, em certas ocasiões, a condição torna-se crônica. Nesses indivíduos, a anfetamina pode atuar como fator precipitante, acelerando o início de uma esquizofrenia incipiente.

O abuso de anfetamina como maneira de vencer o sono e aumentar a energia e o estado de alerta deve ser desencorajado. O fármaco só deve ser utilizado sob supervisão médica. As anfetaminas são classificadas como fármacos de classe II sob regulamento federal (ver Apêndice I). As demais contra-indicações e precauções no uso da anfetamina geralmente são semelhantes às aquelas descritas para a epinefrina. Seu uso é desaconselhável em pacientes com anorexia, insônia, astenia, personalidade psicopática ou história de tendência homicida ou suicida.

Dependência e tolerância. Com freqüência, ocorre dependência psicológica quando a anfetamina ou a dextroanfetamina são utilizadas de modo crônico, conforme discutido no Cap. 24. A tolerância desenvolve-se quase invariavelmente ao efeito anorexígeno das anfetaminas e, com freqüência, também é observada na necessidade de doses crescentes para manter a melhora do humor em pacientes psiquiátricos. A tolerância é notável em indivíduos depen-

des do fármaco, tendo sido relatado um caso de ingestão diária de 1,7 g sem efeitos prejudiciais aparentes. O desenvolvimento de tolerância não é invariável e casos de narcolepsia foram tratados durante anos sem necessidade de aumentar a dose inicial eficaz.

Usos terapêuticos. A anfetamina e a dextroanfetamina são utilizadas principalmente pelos seus efeitos sobre o SNC. A dextroanfetamina (*sulfato de dextroanfetamina*), com ação mais pronunciada sobre o SNC e menor ação periférica, é geralmente preferida à anfetamina, sendo utilizada na obesidade, na narcolepsia e no distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, usos discutidos posteriormente neste capítulo.

Metanfetamina

A metanfetamina (*cloridrato de metanfetamina*) está estreitamente relacionada, do ponto de vista químico, com a anfetamina e a efedrina (ver Quadro 10.1). A metanfetamina em pequenas doses exerce efeitos estimulantes centrais proeminentes, sem qualquer ação periférica significativa; o uso de doses um pouco mais altas provoca elevação persistente das pressões sistólica e diastólica, devido principalmente à estimulação cardíaca. O débito cardíaco aumenta, embora possa haver redução reflexa da freqüência cardíaca. A constrição venosa determina uma elevação da pressão venosa periférica, fatores que tendem a aumentar o retorno venoso e, portanto, o débito cardíaco. A pressão arterial pulmonar apresenta-se elevada, provavelmente devido ao aumento do débito cardíaco. A metanfetamina é um fármaco de classe II sob regulamentação federal, com alto potencial de abuso (ver Cap. 24 e Apêndice I). É utilizada principalmente pelos seus efeitos centrais, mais pronunciados que os da anfetamina, sendo acompanhados de ações periféricas menos proeminentes. Esses usos são discutidos adiante, na seção deste capítulo referente aos usos terapêuticos.

Metilfenidato

O metilfenidato é um derivado da piperidina, estruturalmente relacionado com a anfetamina, que tem a seguinte fórmula:



O metilfenidato (*cloridrato de metilfenidato*) é um estimulante leve do SNC, com efeitos mais proeminentes sobre a atividade mental que sobre a motora. Todavia, o metilfenidato em grandes doses provoca sinais de estimulação generalizada do SNC, podendo levar a convulsões. Suas propriedades farmacológicas são essencialmente idênticas às das anfetaminas. O metilfenidato também compartilha o potencial de abuso das anfetaminas. O metilfenidato mostra-se eficaz no tratamento da narcolepsia e do distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, conforme descrito adiante.

O metilfenidato sofre rápida absorção após administração oral e atinge concentrações máximas no plasma em cerca de 2 horas. O metilfenidato é um racemato; seu enantiômero (+) mais potente tem meia-vida de cerca de 6 h, enquanto o enantiômero (-) menos potente tem meia-vida de cerca de 4 horas. As concentrações no cérebro excedem as do plasma. O principal metabólito urinário é um produto desesterificado, o ácido ritalínico, responsável por 80% da dose. O uso de metilfenidato está contra-indicado em pacientes com glaucoma.

Pemolina

A pemolina difere estruturalmente do metilfenidato, mas causa alterações semelhantes na função do SNC, com efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular. É empregada no tratamento do distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção e pode ser administrada uma vez ao dia, em virtude de sua meia-vida prolongada. Pode ser necessário um tratamento durante 3-4 semanas para se obter melhora clínica. Seu uso tem sido associado a insuficiência hepática grave.

Efedrina

A efedrina (*sulfato de efedrina*) é um agonista tanto α quanto β -adrenérgico. Além disso, aumenta a liberação de norepinefrina dos neurônios simpáticos. A efedrina contém 2 átomos de carbono assimétricos (ver Quadro 10.1); apenas a *l*-efedrina e a efedrina racêmica são utilizadas na prática clínica.

Ações farmacológicas. A efedrina não contém catecol e mostra-se eficaz após administração oral. O fármaco estimula a frequência e o débito cardíacos e aumenta de modo variável a resistência periférica. Em consequência, a efedrina geralmente eleva a pressão arterial. A estimulação dos receptores α -adrenérgicos das células musculares lisas na base da bexiga pode aumentar a resistência ao fluxo de urina. A ativação dos receptores β -adrenérgicos nos pulmões promove broncodilatação. A efedrina é um potente estimulante do SNC. Após administração oral, os efeitos do fármaco podem persistir por várias horas. A efedrina é eliminada na urina em grande parte sob a forma inalterada, com meia-vida de cerca de 3-6 horas.

Usos terapêuticos e toxicidade. No passado, a efedrina era utilizada no tratamento dos ataques de Stokes-Adams com bloqueio cardíaco completo e como estimulante do SNC na narcolepsia e nos estados depressivos. Foi substituída por formas alternativas de tratamento em cada um desses distúrbios. Além disso, seu uso como broncodilatador em pacientes com asma tornou-se muito menos freqüente com o desenvolvimento de agonistas β_2 -seletivos. A efedrina tem sido utilizada para promover a continência urinária, embora sua eficácia não esteja bem definida. Com efeito, o fármaco pode causar retenção urinária, particularmente em homens com hiperplasia prostática benigna. A efedrina também tem sido utilizada no tratamento da hipotensão que pode ocorrer com raquianestesia.

Os efeitos adversos da efedrina incluem o risco de hipertensão, particularmente após administração parenteral ou com o uso de doses orais maiores do que as recomendadas. A insônia constitui um efeito adverso comum do SNC. Pode ocorrer taquifilaxia com doses repetidas. Algumas considerações têm aumentado a preocupação quanto à segurança da efedrina. As doses habituais ou maiores do que as recomendadas podem causar efeitos adversos significativos em indivíduos suscetíveis, que podem ser especialmente preocupantes em pacientes com doença cardiovascular subjacente que pode não ser reconhecida. Uma causa potencialmente maior de preocupação está relacionada com o uso de grandes quantidades de fitoterápicos contendo efedrina (ma huang, *Ephedra*) em todo o mundo. Pode haver uma considerável variabilidade no conteúdo de efedrina dessas preparações, podendo levar ao consumo inadvertido de doses de efedrina e seus isômeros maiores do que as habituais.

Outros simpaticomiméticos

Vários simpaticomiméticos são utilizados primariamente como vasoconstritores para aplicação local na mucosa nasal ou no olho. As estruturas da *propilxedrina*, do *cloridrato de nafazolina*, do *cloridrato de tetraidrozolina*, do *cloridrato de oximetazolina* e do *cloridrato de xilometazolina* são apresentadas no Quadro 10.1 e na Fig. 10.3. O *cloridrato de etilnorepinefrina* (ver Quadro 10.1) é um agonista β -adrenérgico utilizado como broncodilatador. O fármaco também exerce atividade agonista α -adrenérgica, efeito que pode causar vasoconstrição local e, portanto, reduzir a congestão brônquica.

A fenilefrina (ver anteriormente), a *pseudo-efedrina* (um estereoisômero da efedrina) e a *fenilpropanolamina* são os simpaticomiméticos mais comu-

mente utilizados em preparações orais para alívio da congestão nasal. O cloridrato de pseudo-efedrina é disponível numa variedade de formas posológicas sólidas e líquidas adquiridas sem prescrição. O cloridrato de fenilpropanolamina compartilha as propriedades farmacológicas da efedrina e sua potência é aproximadamente a mesma, exceto pelo fato de causar menos estimulação do SNC. O fármaco está disponível em comprimidos e cápsulas sem prescrição médica. Além disso, numerosas misturas comercializadas para o tratamento oral da congestão nasal e sinusal contêm uma dessas aminas simpaticomiméticas, geralmente em combinação com um antagonista do receptor H_1 -histamínico. Além disso, a fenilpropanolamina suprime o apetite por mecanismos que possivelmente diferem daqueles das anfetaminas (Wellman, 1992). A preocupação quanto à possibilidade de a fenilpropanolamina aumentar o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico em mulheres jovens levou recentemente a United States Food and Drug Administration (FDA) a considerar a proibição da venda do medicamento. A FDA divulgou uma advertência pública relativa ao risco e pediu aos fabricantes de produtos contendo fenilpropanolamina adquiridos sem prescrição médica que interrompessem sua comercialização; vários fabricantes obedeceram ao pedido.

USOS TERAPÊUTICOS DOS SIMPATICOMIMÉTICOS

O sucesso que acompanhou os esforços de desenvolvimento de agentes terapêuticos capazes de influenciar seletivamente os receptores adrenérgicos e a variedade de funções vitais que são reguladas pelo sistema nervoso simpático resultou numa classe de fármacos com inúmeras e importantes aplicações terapêuticas.

Choque. O choque é uma síndrome clínica caracterizada por perfusão inadequada dos tecidos; em geral, ocorre associada à hipotensão e, em última análise, à falência de sistemas de órgãos (Hollenberg *et al.*, 1999). O choque consiste numa redução do suprimento de oxigênio e nutrientes para os órgãos, que imediatamente ameaça a vida do indivíduo. As causas do choque incluem: hipovolemia (devido a desidratação ou perda de sangue), insuficiência cardíaca (infarto do miocárdio extenso, arritmia grave ou defeitos mecânicos cardíacos, como defeito do septo ventricular), obstrução ao débito cardíaco (em decorrência de embolia pulmonar, tamponamento pericárdico ou dissecação da aorta) e disfunção circulatória periférica (sepse ou anafilaxia). O tratamento do choque consiste em medidas específicas para reverter a patologia subjacente, bem como em medidas inespecíficas destinadas a corrigir as anormalidades hemodinâmicas. Independentemente da etiologia, a queda da pressão arterial que acompanha o choque em geral leva a uma acentuada ativação do sistema nervoso simpático. Por sua vez, essa ativação provoca vasoconstrição periférica e aumento da frequência e da força das contrações cardíacas. Nos estágios iniciais do choque, esses mecanismos podem manter a pressão arterial e o fluxo sanguíneo cerebral, embora possa haver redução do fluxo sanguíneo para os rins, a pele e outros órgãos, com conseqüente produção diminuída de urina e acidade metabólica (Ruffolo, 1992).

A terapia inicial do choque envolve medidas básicas de suporte da vida. É essencial manter o volume sanguíneo, o que exige freqüentemente a monitoração dos parâmetros hemodinâmicos. Deve-se iniciar imediatamente a terapia específica (p. ex., antibióticos para pacientes em estado de choque séptico). Se essas medidas não resultarem numa resposta terapêutica adequada, pode ser necessário o uso de vasoativos na tentativa de melhorar as anormalidades da pressão arterial e do fluxo sanguíneo. Em geral, essa terapia baseia-se empi-

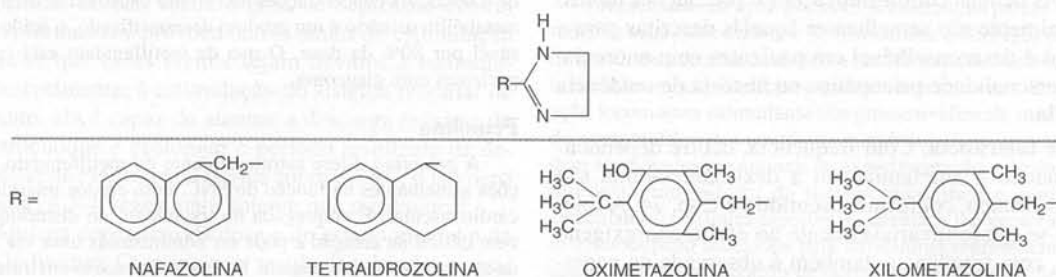


Fig. 10.3 Estruturas químicas dos derivados da imidazolina.

camente na resposta às medidas hemodinâmicas. Muitas dessas abordagens farmacológicas, apesar de aparentemente razoáveis do ponto de vista clínico, têm eficácia incerta. Podem-se utilizar agonistas adrenérgicos na tentativa de aumentar a contratilidade do miocárdio ou modificar a resistência vascular periférica. Em termos gerais, os agonistas β -adrenérgicos aumentam a frequência cardíaca e a força de contração, os agonistas α -adrenérgicos aumentam a resistência vascular periférica, enquanto a dopamina promove a dilatação dos leitos vasculares renais e esplâncnicos, além de ativar os receptores β e α -adrenérgicos (Breslow e Ligier, 1991).

O choque cardiogênico provocado por infarto do miocárdio implica um prognóstico sombrio. A terapia tem por objetivo melhorar o fluxo sanguíneo periférico. A terapia definitiva pode ser muito importante, como cateterismo cardíaco de emergência após revascularização cirúrgica ou angioplastia. Os dispositivos de assistência mecânicos do ventrículo esquerdo também podem ser importantes na manutenção do débito cardíaco e da perfusão coronariana em pacientes gravemente enfermos. Na presença de comprometimento grave do débito cardíaco, o declínio da pressão arterial resulta em intensa atividade simpática e vasoconstrição, situação que pode diminuir ainda mais o débito cardíaco, uma vez que o coração lesado bombeia contra uma resistência periférica maior. A intervenção médica visa otimizar a pressão de enchimento cardíaco (pré-carga), a contratilidade do miocárdio e a resistência periférica (pós-carga). A pré-carga pode ser aumentada com a administração de líquidos intravenosos ou reduzida com o uso de fármacos, como diuréticos e nitratos. Foram utilizadas diversas aminas simpaticomiméticas para aumentar a força de contração do coração. Alguns desses agentes apresentam certas desvantagens: o isoproterenol é um poderoso agente cronotrópico, capaz de aumentar acentuadamente a demanda de oxigênio do miocárdio; a norepinefrina intensifica a vasoconstrição periférica; e a epinefrina aumenta a frequência cardíaca e pode predispor o coração a arritmias perigosas. A dopamina é um agente inotrópico eficaz, que acarreta menos aumento da frequência cardíaca que o isoproterenol. Além disso, promove a dilatação arterial renal, que pode ser útil na preservação da função renal. Quando administrada em doses elevadas (superiores a 10-20 $\mu\text{g/kg/min}$), a dopamina ativa os receptores α -adrenérgicos, causando vasoconstrição periférica e renal. A dobutamina exerce ações farmacológicas complexas mediadas pelos seus estereoisômeros; os efeitos clínicos do fármaco consistem em aumentar a contratilidade do miocárdio, com pouco aumento na frequência cardíaca ou na resistência periférica.

Em alguns pacientes em estado de choque, a hipotensão é tão grave que exige o uso de vasoconstritores para manter uma pressão arterial adequada para perfusão do SNC (Kulka e Tryba, 1993). Para esse propósito, já foram utilizados agonistas α -adrenérgicos, como norepinefrina, fenilefrina, metaraminol, mefentermina e metoxamina. Tal abordagem pode ser vantajosa em pacientes com hipotensão decorrente da falência do sistema nervoso simpático (p. ex., raqui anestesia ou lesão medular). Todavia, em pacientes com outras formas de choque, como choque cardiogênico, a vasoconstrição reflexa é geralmente intensa, de modo que os agonistas α -adrenérgicos podem comprometer ainda mais o fluxo sanguíneo para órgãos como os rins e o intestino, além de aumentar adversamente o trabalho do coração. Com efeito, os vasodilatadores, como o nitroprussiato, têm mais tendência a melhorar o fluxo sanguíneo e a reduzir o trabalho cardíaco nesses pacientes ao diminuir a pós-carga nos casos em que é possível manter uma pressão arterial minimamente adequada.

As anormalidades hemodinâmicas no choque séptico são complexas e não estão bem esclarecidas. A princípio, a maioria dos pacientes com choque séptico apresenta uma resistência vascular periférica baixa ou apenas normal, possivelmente devido aos efeitos excessivos do óxido nítrico de produção endógena, com débito cardíaco normal ou aumentado. Se houver progressão da síndrome, ocorrem depressão do miocárdio, aumento da resistência periférica e redução da oxigenação dos tecidos. O tratamento primário do choque séptico consiste em antibióticos. Os dados relativos ao valor comparativo de vários agentes adrenérgicos no tratamento do choque séptico são limitados (Chernow e Roth, 1986). A terapia com fármacos como dopamina ou dobutamina é orientada por monitoração hemodinâmica, com individualização do tratamento, dependendo do estado clínico geral do paciente.

Hipotensão. Podem-se utilizar fármacos com atividade predominantemente α -adrenérgica para elevar a pressão arterial em pacientes com resistência periférica diminuída em determinadas condições, como raqui anestesia ou intoxicação por medicamentos anti-hipertensivos. Todavia, a hipotensão em si não constitui uma indicação para tratamento com esses agentes, a não

ser que haja perfusão inadequada de certos órgãos, como o cérebro, o coração ou os rins. Além disso, a reposição adequada de líquido ou de sangue pode ser mais apropriada que a terapia farmacológica para muitos pacientes com hipotensão. Em pacientes nos quais a raqui anestesia interrompe a ativação simpática do coração, as injeções de efedrina aumentam a frequência cardíaca, bem como a resistência vascular periférica. Pode ocorrer taquifilaxia com injeções repetidas, exigindo o uso de um agente de ação direta.

Os pacientes com hipotensão ortostática (queda excessiva da pressão arterial com a posição ortostática) representam um desafio farmacológico em muitos casos. Existem diversas causas para esse distúrbio, incluindo a síndrome de Shy-Drager e a insuficiência autônoma idiopática. Dispõe-se de várias abordagens terapêuticas, incluindo manobras físicas e uma variedade de fármacos (fludrocortisona, inibidores da síntese de prostaglandinas, análogos da somatostatina, cafeína, análogos da vasopressina e antagonistas da dopamina). Foram utilizados diversos simpaticomiméticos no tratamento desse distúrbio. O agente ideal deve aumentar proeminentemente a constrição venosa e produzir relativamente pouca constrição arterial, de modo a evitar a hipotensão supina. No momento atual, esse agente ainda não está disponível. Os agentes utilizados nesse distúrbio para ativar os receptores α_1 incluem os de ação tanto direta quanto indireta. A midodrina é promissora no tratamento desse distúrbio desafiador.

Hipertensão. Os agonistas α_2 -adrenérgicos de ação central, como a clonidina, mostram-se úteis no tratamento da hipertensão. O tratamento farmacológico da hipertensão é discutido no Cap. 33.

Arritmias cardíacas. A reanimação cardiopulmonar em pacientes com parada cardíaca causada por fibrilação ventricular, dissociação eletromecânica ou assistolia pode ser facilitada com tratamento farmacológico. A epinefrina constitui um importante agente terapêutico para pacientes com parada cardíaca. A epinefrina e outros agonistas α -adrenérgicos aumentam a pressão diastólica e melhoram o fluxo sanguíneo coronariano (Raehl, 1987). Os agonistas α -adrenérgicos também ajudam a preservar o fluxo sanguíneo cerebral durante a reanimação. Os vasos sanguíneos do cérebro são relativamente insensíveis aos efeitos vasoconstritores das catecolaminas e verifica-se um aumento da pressão de perfusão. Consequentemente, durante a massagem cardíaca externa, a epinefrina facilita a distribuição do débito cardíaco limitado para a circulação cerebral e a coronária. Embora se acreditasse que os efeitos β -adrenérgicos da epinefrina sobre o coração pudessem tornar a fibrilação ventricular mais suscetível à conversão com contrachoque elétrico, os testes efetuados em modelos animais não confirmaram essa hipótese (Raehl, 1987). Não foi estabelecida a dose ideal de epinefrina para pacientes com parada cardíaca. Uma vez restaurado o ritmo cardíaco, pode ser necessário tratar as arritmias, a hipotensão ou o choque.

Em pacientes com taquicardias supraventriculares paroxísticas, sobretudo aquelas associadas a hipotensão leve, a infusão cuidadosa de um agonista α -adrenérgico, como fenilefrina ou metoxamina, para elevar a pressão arterial até cerca de 160 mmHg pode interromper a arritmia ao aumentar o tônus vagal. Todavia, esse método de tratamento foi substituído, em grande parte, por certos fármacos, como os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , que exercem efeitos clinicamente significativos sobre o nodo AV, os antagonistas β -adrenérgicos e a adenosina, e por cardioversão elétrica (ver Cap. 35). Os agonistas β -adrenérgicos, como o isoproterenol, podem ser utilizados como terapia adjuvante com atropina em pacientes com bradicardia acentuada, que apresentam comprometimento hemodinâmico. Se houver necessidade de terapia a longo prazo, o tratamento de escolha consiste habitualmente em marca-passo cardíaco.

Insuficiência cardíaca congestiva. A estimulação simpática dos receptores β -adrenérgicos existentes no coração proporciona um mecanismo compensatório muito importante para a manutenção da função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Francis e Cohn, 1986). As evidências indicam que as respostas mediadas pelos receptores β -adrenérgicos encontram-se atenuadas no coração humano em falência (Bristow *et al.*, 1985). Embora os agonistas β -adrenérgicos possam aumentar o débito cardíaco em situações de emergência aguda, como o choque, a terapia a longo prazo com agonistas β -adrenérgicos, como os agentes inotrópicos, não é eficaz. Com efeito, tem havido interesse crescente no uso de antagonistas dos receptores β -adrenérgicos no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ver Cap. 34).

Efeitos vasculares locais dos agonistas α -adrenérgicos. A epinefrina é utilizada em numerosas intervenções cirúrgicas do nariz, da garganta e da laringe para causar constrição da mucosa e melhorar a visualização ao limitar a hemorragia. A injeção simultânea de epinefrina com anestésicos locais

retarda a absorção do anestésico e aumenta a duração da anestesia (ver Cap. 15). A injeção de agonistas α -adrenérgicos no pênis pode ser útil para reverter o priapismo, que pode complicar o uso de antagonistas α -adrenérgicos no tratamento da disfunção erétil. Tanto a fenilefrina quanto a oximetazolina são vasoconstritores eficazes quando aplicados localmente durante a cirurgia sinusal (Riegle *et al.*, 1992).

Descongestionamento nasal. Os agonistas α -adrenérgicos são extensamente utilizados como descongestionantes nasais em pacientes com rinite alérgica ou vasomotora, bem como em pacientes com rinite aguda que apresentam infecções respiratórias altas (Empey e Medder, 1981). Esses fármacos provavelmente diminuem a resistência ao fluxo aéreo ao diminuir o volume da mucosa nasal, efeito que pode ocorrer pela ativação dos receptores α -adrenérgicos nos vasos de capacitância venosa dos tecidos nasais com características eréteis (Cole *et al.*, 1983). Os receptores que atuam como mediadores desse efeito parecem ser receptores α_1 -adrenérgicos. É interessante assinalar que os receptores α_2 podem mediar a contração das artérias que fornecem nutrição à mucosa nasal (Andersson e Bende, 1984). A contração intensa desses vasos pode causar lesão estrutural da mucosa (DeBernardis *et al.*, 1987). Uma importante limitação da terapia com descongestionantes nasais consiste na frequente ocorrência de perda de eficácia e hiperemia de "rebote" e agravamento dos sintomas com o uso crônico do medicamento ou quando ele é suspenso. Embora os mecanismos envolvidos sejam incertos, incluem possivelmente a dessensibilização dos receptores e a lesão da mucosa. Os agonistas seletivos dos receptores α_1 parecem ter menos tendência a induzir lesão da mucosa (DeBernardis *et al.*, 1987).

Para o descongestionamento, os agonistas α -adrenérgicos podem ser administrados por via oral ou topicamente. Com frequência, a efedrina por via oral acarreta efeitos adversos no SNC. A pseudo-efedrina é um estereoisômero da efedrina, menos potente que ela na produção de taquicardia, aumento da pressão arterial e estimulação do SNC (Empey e Medder, 1981). Os descongestionantes simpaticomiméticos devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com hipertensão e em homens com hipertrofia da próstata e estão contra-indicados para pacientes em uso de inibidores da MAO. Dispõe-se de uma variedade de compostos (ver anteriormente) para uso tópico em pacientes com rinite. Os descongestionantes tópicos são particularmente úteis na rinite aguda, em virtude de seu local de ação mais seletivo; entretanto, tendem a ser utilizados excessivamente pelos pacientes, resultando em congestão de rebote. Os descongestionantes orais têm menos probabilidade de causar congestão de rebote, porém estão associados a maior risco de induzir efeitos adversos sistêmicos. Com efeito, os pacientes com hipertensão não-controlada ou cardiopatia isquêmica em geral devem evitar cuidadosamente o consumo oral de produtos ou fitoterápicos contendo simpaticomiméticos adquiridos sem prescrição médica.

Asma. O uso dos adrenérgicos no tratamento da asma é discutido no Cap. 28.

Reações alérgicas. A epinefrina constitui o fármaco de escolha para reverter as manifestações das reações de hipersensibilidade agudas e graves (p. ex., causadas por alimentos, picada de abelha ou alergia medicamentosa). Uma injeção subcutânea de epinefrina alivia rapidamente o prurido, a urticária e o edema dos lábios, das pálpebras e da língua. Em alguns pacientes, pode ser necessária uma cuidadosa infusão intravenosa de epinefrina para garantir efeitos farmacológicos imediatos. Esse tratamento pode salvar a vida do indivíduo quando o edema da glote ameaça a permeabilidade das vias respiratórias, ou quando ocorre hipotensão ou choque em pacientes com anafilaxia. Além de seus efeitos cardiovasculares, acredita-se que a epinefrina possa ativar os receptores β -adrenérgicos que suprimem a liberação de mediadores dos mastócitos, como histamina ou leucotrienos. Apesar da administração frequente de glicocorticóides e de anti-histamínicos a pacientes com graves reações de hipersensibilidade, a epinefrina continua sendo a base do tratamento.

Usos oftalmológicos. A aplicação de várias aminas simpaticomiméticas para diagnóstico e uso oftalmológico terapêutico é discutida no Cap. 66.

Narcolepsia. A narcolepsia caracteriza-se por hipersonia, incluindo episódios de sono que podem ocorrer subitamente em condições que normalmente não levam ao sono. Alguns pacientes respondem ao tratamento com antidepressivos tricíclicos ou com inibidores da MAO. Alternativamente, os estimulantes do SNC, como anfetamina, dextroanfetamina ou metanfetamina, podem ser úteis (Mittler *et al.*, 1993). O *modafinil*, um estimulante do SNC, pode ser benéfico na narcolepsia (Fry, 1998). Nos EUA, trata-se de uma substância controlada (classe IV; ver Apêndice I). Seu mecanismo de ação na narcolepsia ainda não foi esclarecido, mas pode envolver os receptores adrenérgicos. A terapia com anfetaminas é complicada devido ao risco de abuso e à probabilidade de

desenvolvimento de tolerância. Além disso, podem ocorrer depressão, irritabilidade e paranóia. As anfetaminas podem afetar o sono noturno, tornando mais difícil evitar os ataques diurnos de sono nesses pacientes.

Redução do peso. A obesidade surge em consequência de um balanço calórico positivo. Idealmente, consegue-se uma perda de peso com o aumento gradual do consumo de energia pelo exercício, associado a restrição dietética para diminuir a ingestão de calorias. Todavia, essa abordagem óbvia apresenta um índice de sucesso relativamente baixo. Por conseguinte, foram desenvolvidas formas alternativas de tratamento, incluindo cirurgia ou medicações, com o propósito de aumentar a probabilidade de conseguir e manter a perda ponderal. Em estudos preliminares de pacientes com narcolepsia, constatou-se que a anfetamina induz perda de peso e, subsequentemente, o fármaco foi utilizado no tratamento da obesidade (Silverstone, 1986). A anfetamina promove a perda de peso mais por meio da supressão do apetite que por um aumento no consumo de energia. Outros anorexígenos incluem a metanfetamina, a dextroanfetamina, a fentermina, a benzofetamina, a fendimetrazina, a fenmetrazina, a dietilpropiona, o mazindol e a fenilpropanolamina. Em estudos controlados duplos-cego de curta duração (até 20 semanas), constatou-se que os fármacos semelhantes à anfetamina são mais eficazes que o placebo na obtenção de perda ponderal; tipicamente, a velocidade de perda ponderal aumenta cerca de 225 g por semana com o uso desses fármacos. Existe pouca escolha em termos de eficácia entre esses agentes. Todavia, não foi demonstrada uma perda de peso a longo prazo, a não ser que esses fármacos sejam administrados continuamente (Bray, 1993). Além disso, outras questões importantes que ainda não foram resolvidas incluem: a seleção dos pacientes passíveis de obter algum benefício com esses agentes, a administração contínua ou intermitente dos fármacos e a duração do tratamento (Silverstone, 1986). Os efeitos adversos do tratamento incluem o potencial de abuso e hábito, agravamento da hipertensão (embora possa realmente haver uma queda da pressão arterial em alguns pacientes, presumivelmente em consequência da perda de peso), distúrbios do sono, palpitações e boca seca. Esses agentes podem ser eficazes como adjuvantes no tratamento de pacientes obesos. Todavia, as evidências disponíveis não apoiam o uso isolado desses fármacos na ausência de um programa mais abrangente, com ênfase no exercício físico e na modificação da dieta.

Distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHD). Essa síndrome, que habitualmente surge pela primeira vez na infância, caracteriza-se por atividade motora excessiva, dificuldade em manter a atenção e impulsividade. As crianças com esse distúrbio quase sempre apresentam dificuldade na escola, comprometimento das relações interpessoais e excitabilidade. O baixo rendimento escolar constitui uma importante característica. Um número significativo de crianças com essa síndrome apresenta características que persistem na vida adulta, embora numa forma modificada (American Psychiatric Association, 1987). A terapia comportamental pode ser útil em alguns pacientes.

As catecolaminas podem estar envolvidas no controle da atenção no nível do córtex cerebral. Diversos agentes estimulantes foram utilizados no tratamento do ADHD, estando particularmente indicados para os casos moderados a graves. Constatou-se que a dextroanfetamina é mais eficaz que o placebo (Klein *et al.*, 1980); o metilfenidato também é eficaz em crianças com ADHD, embora as informações sobre a eficácia a longo prazo de ambos os fármacos sejam limitadas. Pode-se iniciar o tratamento com uma dose de 5 mg de metilfenidato pela manhã e no almoço; aumenta-se gradualmente a dose no decorrer de um período de semanas, dependendo da resposta avaliada pelos pais, pelos professores e pelo médico. Em geral, a dose diária total não deve ultrapassar 60 mg; em virtude de sua curta duração de ação, a maioria das crianças necessita de 2 ou 3 doses de metilfenidato ao dia. O intervalo entre as doses é ajustado individualmente, de acordo com a rapidez de início do efeito e a duração da ação. Algumas crianças podem não responder, devendo-se suspender o fármaco depois de um mês de ajuste da posologia. O metilfenidato e a dextroanfetamina provavelmente têm eficácia semelhante no ADHD e constituem os fármacos preferidos para esse distúrbio (Elia *et al.*, 1999). A pemolina parece ser menos eficaz, embora possa ser utilizada uma vez ao dia em algumas crianças (Klein *et al.*, 1980). Os efeitos adversos potenciais dessas medicações em crianças incluem insônia, dor abdominal, anorexia e perda de peso, que pode estar associada à supressão do crescimento. Os sintomas de menor importância podem ser transitórios ou responder ao ajuste da posologia ou à administração do medicamento com as refeições. Outros fármacos utilizados incluem os antidepressivos tricíclicos, os antipsicóticos e a clonidina (Fox e Rieder, 1993). Há evidências de que as medicações estimulantes são eficazes em adultos com distúrbios semelhantes (Chiarello e Cole, 1987).

II. ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Muitos tipos de fármacos interferem na função do sistema nervoso simpático e, portanto, exercem profundos efeitos sobre a fisiologia dos órgãos inervados por esse sistema. Vários desses fármacos são importantes na clínica médica, particularmente no tratamento das doenças cardiovasculares. Os fármacos que diminuem a quantidade de norepinefrina liberada em consequência da estimulação nervosa simpática, bem como os que inibem a atividade nervosa simpática ao suprimir o fluxo simpático do cérebro são discutidos no Cap. 33.

A parte restante do presente capítulo é dedicada aos fármacos denominados *antagonistas dos receptores adrenérgicos*, que inibem a interação da norepinefrina, da epinefrina e de outros simpaticomiméticos com os receptores adrenérgicos. Quase todos são antagonistas competitivos em suas interações com os receptores α ou β -adrenérgicos; uma exceção é a fenoxibenzamina, um antagonista irreversível que se liga aos receptores α -adrenérgicos de forma covalente. Existem importantes diferenças estruturais entre os vários tipos de receptores adrenérgicos (ver também Cap. 6). Em consequência do desenvolvimento de compostos que exibem diferentes afinidades pelos vários receptores, é possível interferir seletivamente nas respostas que decorrem da estimulação do sistema nervoso simpático. Assim, por exemplo, os antagonistas seletivos dos receptores β_1 -adrenérgicos bloqueiam a maior parte das ações da epinefrina e da norepinefrina sobre o coração, enquanto exercem menos efeito sobre os receptores β_2 -adrenérgicos presentes no músculo liso brônquico e nenhum efeito sobre as respostas mediadas pelos receptores α_1 ou α_2 -adrenérgicos. O conhecimento detalhado do sistema nervoso autônomo e dos locais de ação dos fármacos que atuam sobre os receptores adrenérgicos é essencial para compreender as propriedades farmacológicas e os usos terapêuticos dessa importante classe de fármacos. O Cap. 6 fornece conhecimentos básicos adicionais. Em virtude de sua atividade peculiar no SNC, os agentes que bloqueiam os receptores de dopamina são considerados no Cap. 20.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES α -ADRENÉRGICOS

Muitas das ações importantes das catecolaminas endógenas são mediadas por receptores α -adrenérgicos. As respostas de particular relevância clínica consistem em contração do músculo liso arterial e venoso mediada pelos receptores α_1 . Os receptores α_2 -adrenérgicos estão envolvidos na supressão da descarga simpática, no aumento do tônus vagal, na promoção da agregação plaquetária, na inibição da liberação de norepinefrina e acetilcolina das terminações nervosas e na regulação dos efeitos metabólicos. Esses efeitos incluem a supressão da secreção de insulina e a inibição da lipólise. Os receptores α_2 também medeiam a contração de algumas artérias e veias.

Os antagonistas dos receptores α -adrenérgicos têm amplo espectro de especificidades farmacológicas e são quimicamente heterogêneos. Alguns desses agentes exibem afinidades acentuadamente diferentes pelos receptores α_1 e α_2 . Por exemplo, a prazosina é muito mais potente no bloqueio dos receptores α_1 que dos receptores α_2 (e, por isso, é denominada α_1 -seletiva), enquanto a ioinbina é α_2 -seletiva. A fentolamina tem afinidade semelhante por ambos os subtipos de receptores. Mais recentemente, foram desenvolvidos agentes que discriminam os vários subtipos de determinado receptor; assim, por exemplo, a *tansulosina* é mais potente nos receptores α_{1A} que nos receptores α_{1B} .

Química. As fórmulas estruturais de várias antagonistas α -adrenérgicas são apresentadas na Fig. 10.4. Esses fármacos estruturalmente distintos podem ser divididos em vários grupos importantes, incluindo agentes alquilantes β -haloetilamínicos, análogos da imidazolina, piperazinil quinazolininas e derivados indóis.

Propriedades farmacológicas

Sistema cardiovascular. Do ponto de vista clínico, os efeitos mais importantes dos antagonistas α -adrenérgicos são observados no sistema cardiovascular. Esses agentes atuam tanto no SNC quanto na periferia, e o resultado observado depende do estado cardiovascular do paciente por ocasião da administração do fármaco e da seletividade relativa do agente pelos receptores α_1 ou α_2 .

Antagonistas α_1 -adrenérgicos. O bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos inibe a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas endógenas; pode ocorrer vasodilatação tanto nos vasos de resistência arteriolar quanto nas veias. O resultado consiste em queda da pressão arterial, devido à diminuição da resistência periférica. A magnitude desses efeitos depende da atividade do sistema nervoso simpático no momento em que se administra o antagonista, sendo portanto menor nos indivíduos em decúbito do que na posição ortostática e particularmente pronunciada se houver hipovolemia. Para a maioria dos antagonistas α -adrenérgicos, a queda da pressão arterial é contrabalançada por reflexos barorreceptores que aumentam a frequência e o débito cardíacos, bem como causam retenção de líquido. Esses reflexos tornam-se exagerados quando o antagonista também bloqueia os receptores α_2 nas terminações nervosas simpáticas periféricas, resultando em maior liberação de norepinefrina e estimulação aumentada dos receptores β_1 pós-sinápticos no coração e nas células justaglomerulares (Langer, 1981; Starke *et al.*, 1989; ver também Cap. 6). Embora a estimulação dos receptores α_1 -adrenérgicos no coração possa causar aumento da força de contração, a importância do bloqueio nesse local é incerta nos seres humanos.

O bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos também inibe a vasoconstrição e a elevação da pressão arterial provocada pela administração de uma amina simpaticomimética. O padrão dos efeitos depende do agonista adrenérgico administrado: as respostas pressoras à fenilefrina podem ser totalmente suprimidas; as respostas à norepinefrina são apenas parcialmente bloqueadas em virtude da estimulação residual dos receptores β_1 cardíacos; e as respostas pressoras observadas à epinefrina podem ser transformadas em efeitos vasodepressores ("reversão" da epinefrina), devido à estimulação residual dos receptores β_2 na vasculatura, com conseqüente vasodilatação.

Antagonistas α_2 -adrenérgicos. Os receptores α_2 -adrenérgicos desempenham importante papel na regulação da atividade do sistema nervoso simpático, tanto em nível periférico quanto central. Conforme assinalado anteriormente, a ativação dos receptores α_2 pré-sinápticos inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas periféricas. A ativação dos receptores α_2 na região pontinobulbar do SNC inibe a atividade do sistema nervoso simpático e provoca queda da pressão arterial; esses receptores constituem um dos locais de ação de determinados fármacos, como a clonidina. Assim, o bloqueio dos receptores α_2 -adrenérgicos por antagonistas seletivos, como a ioinbina, pode aumentar o fluxo simpático e potencializar a liberação de norepinefrina das terminações nervosas, resultando em ativação dos receptores α_1 e β_1 no coração e a na vasculatura periférica, com conseqüente elevação da pressão arterial (Goldberg e Robertson, 1983). Os antagonistas que também bloqueiam os receptores α_1 exercem efeitos semelhantes sobre a descarga simpática e liberam norepinefrina; todavia, a elevação final da pressão arterial é evitada pela inibição da vasoconstrição.

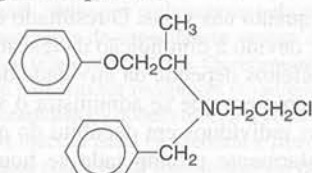
Embora certos leitos vasculares contenham receptores α_2 -adrenérgicos que promovem a contração do músculo liso, acredita-se que esses receptores sejam estimulados preferencialmente pelas catecolaminas circulantes, enquanto os receptores α_1 são ativados pela norepinefrina liberada das fibras nervosas simpáticas (Davey, 1987; van Zwieten, 1988). Em outros leitos vasculares, os receptores α_2

promovem vasodilatação ao estimular a liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio (óxido nítrico). O papel fisiológico dos receptores α_2 -adrenérgicos vasculares na regulação do fluxo sanguíneo no interior de vários leitos vasculares permanece incerto (Cubeddu, 1988). Os receptores α_2 -adrenérgicos contribuem para a contração do músculo liso na veia safena humana, enquanto os receptores α_1 são mais proeminentes nas veias da parte dorsal das

mãos (Haefeli *et al.*, 1993; Gavin *et al.*, 1997). Os efeitos dos antagonistas α_2 -adrenérgicos sobre o sistema cardiovascular são dominados por ações no SNC e nas terminações nervosas simpáticas.

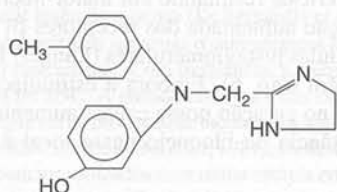
Outras ações dos antagonistas α -adrenérgicos. Os antagonistas α -adrenérgicos podem bloquear os receptores α que medeiam a contração do músculo liso não-vascular. Por exemplo, a contração dos músculos trígono e esfíncter na base da bexiga e na próstata

Agente alquilante



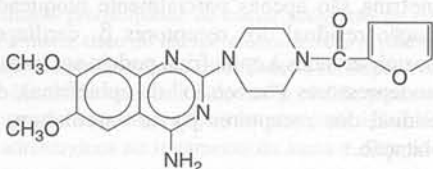
FENOXIBENZAMINA

Imidazolinás

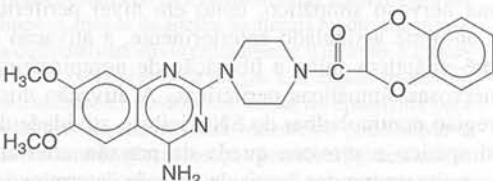


FENTOLAMINA

Piperazinil quinazolinás

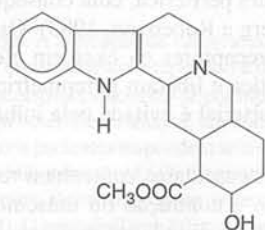


PRAZOSINA



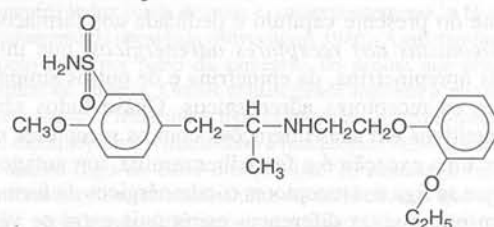
DOXAZOSINA

Indóis

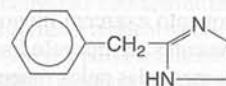


IOIMBINA

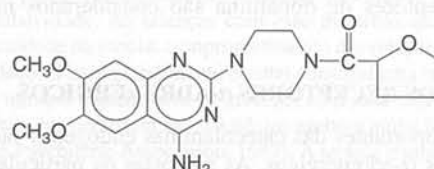
Benzenossulfonamida



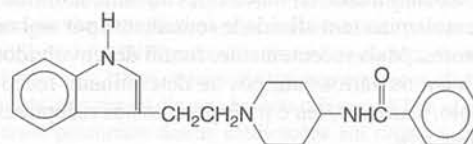
TANSULOSINA



TOLAZOLINA



TERAZOSINA



INDORAMINA

Fig. 10.4 Fórmulas estruturais de alguns antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos.

pode ser inibida por antagonistas dos receptores α_1 , resultando em diminuição da resistência ao fluxo urinário. Evidências recentes sugerem a importância dos receptores α_{1A} ao mediar a contração do músculo liso da próstata induzida por catecolaminas (Ruffolo e Hieble, 1999). Embora os receptores α possam promover a contração do músculo liso brônquico, a importância desse efeito é mínima. As catecolaminas aumentam o débito de glicose do fígado; nos seres humanos, esse efeito é mediado predominantemente por receptores β -adrenérgicos, embora os receptores α também possam atuar (Rosen *et al.*, 1983). Os receptores α_2 -adrenérgicos do subtipo α_{2A} facilitam a agregação plaquetária; o efeito de bloqueio dos receptores α_2 plaquetários *in vivo* não está bem esclarecido. A ativação dos receptores α_2 nas ilhotas pancreáticas suprime acentuadamente a secreção de insulina; o bloqueio dos receptores α_2 pancreáticos pode facilitar a liberação de insulina (Kashiwagi *et al.*, 1986).

Fenoxibenzamina e haloalquilaminas relacionadas

A fenoxibenzamina é uma haloalquilamina que bloqueia irreversivelmente os receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos. Embora a fenoxibenzamina possa exibir ligeira seletividade pelos receptores α_1 , ainda não está bem esclarecido se essa seletividade tem algum significado no ser humano.

Química. Os bloqueadores adrenérgicos de haloalquilamina estão estreitamente relacionados com as mostardas nitrogenadas do ponto de vista químico; como as últimas, a amina terciária sofre ciclização com perda do cloro, formando um íon etilenímio ou aziridímio reativo (*ver* Cap. 52). É provável que a configuração molecular diretamente responsável pelo bloqueio seja um íon carbônio altamente reativo, formado pela clivagem do anel de 3 membros. Presume-se que a arilalquilamina da molécula seja responsável pela relativa especificidade de ação desses agentes, visto que o intermediário reativo provavelmente reage com grupos sulfidríla, amino e carboxila em muitas proteínas. Devido a essas reações químicas, a fenoxibenzamina é conjugada com os receptores α -adrenérgicos por ligações covalentes. Consequentemente, o bloqueio dos receptores é irreversível e a restauração da responsividade celular a agonistas α -adrenérgicos provavelmente exige a síntese de novos receptores.

Propriedades farmacológicas. Os principais efeitos da fenoxibenzamina resultam do bloqueio dos receptores α -adrenérgicos no músculo liso. A fenoxibenzamina provoca uma redução progressiva da resistência periférica e aumento do débito cardíaco, devido em parte à estimulação nervosa simpática reflexa. A taquicardia pode ser acentuada pela maior liberação de norepinefrina (devido ao bloqueio α_2) e pela inativação diminuída da amina em consequência da inibição dos mecanismos de captação neuronais e extraneuronais (*ver* adiante; *ver* também Cap. 6). As respostas pressoras à administração de catecolaminas exógenas estão afetadas. Na verdade, são observadas respostas hipotensoras à epinefrina, devido à vasodilatação mediada pelos receptores β -adrenérgicos. Apesar de a fenoxibenzamina exercer relativamente pouco efeito sobre a pressão arterial de indivíduos normotensos em decúbito, verifica-se uma queda pronunciada da pressão arterial na posição ortostática, devido ao antagonismo da vasoconstrição compensatória. Além disso, a capacidade de responder à hipovolemia e à vasodilatação induzida por anestésicos está comprometida.

A fenoxibenzamina inibe a captação das catecolaminas tanto nas terminações nervosas adrenérgicas quanto nos tecidos extraneuronais. Além do bloqueio dos receptores α -adrenérgicos, as β -haloalquilaminas substituídas inibem irreversivelmente as respostas à 5-HT, à histamina e à acetilcolina. Entretanto, são necessárias doses um pouco mais altas de fenoxibenzamina para esses efeitos que para induzir o bloqueio dos receptores α -adrenérgicos. A farmacologia geral das haloalquilaminas foi revista por Nickerson e Hollenberg (1967) e por Furchgott (1972). Além disso, pode-se encontrar uma descrição mais detalhada em edições anteriores deste livro.

As propriedades farmacocinéticas da fenoxibenzamina não estão bem esclarecidas. A meia-vida do fármaco é provavelmente inferior a 24 horas. Todavia, como a fenoxibenzamina inativa os receptores α -adrenérgicos de modo irreversível, a duração de seu efeito depende não apenas de sua presença, mas também da velocidade de síntese dos receptores α -adrenérgicos. Podem ser necessários muitos dias para que ocorra normalização do número de receptores α -adrenérgicos funcionais sobre a superfície das células-alvo (Hamilton *et al.*, 1982). A redução das respostas máximas às catecolaminas pode não ser tão persistente, visto que existem os denominados receptores α_1 de reserva no músculo liso vascular (Hamilton *et al.*, 1983).

Usos terapêuticos. Um dos principais usos da fenoxibenzamina (*cloridrato de fenoxibenzamina*) consiste no tratamento do feocromocitoma. Os feocromocitomas são tumores da medula supra-renal e dos neurônios simpáticos que secretam enormes quantidades de catecolaminas na circulação. O resultado habitual consiste em hipertensão, que pode ser episódica e grave. O tratamento para a grande maioria dos feocromocitomas é cirúrgico; entretanto, a fenoxibenzamina é freqüentemente utilizada no tratamento do paciente durante a preparação para a cirurgia. O fármaco controla os episódios de hipertensão grave e minimiza outros efeitos adversos das catecolaminas, como contração do volume plasmático e lesão do miocárdio. Uma abordagem conservadora consiste em iniciar o tratamento com fenoxibenzamina (numa dose de 10 mg 2 \times /dia) 1-3 semanas antes da operação. Aumenta-se a dose em dias alternados até se obter o efeito desejado sobre a pressão arterial. A terapia pode ser limitada pela ocorrência de hipotensão postural; a obstrução nasal constitui outro efeito adverso freqüente. A dose total habitual de fenoxibenzamina em pacientes com feocromocitoma é de 40-120 mg/dia, administrada em 2 ou 3 porções. Alguns médicos não utilizam a fenoxibenzamina no pré-operatório de pacientes com feocromocitoma (Boutros *et al.*, 1990). Pode ser necessário um tratamento prolongado com fenoxibenzamina em pacientes com feocromocitoma inoperável ou maligno. Em alguns pacientes, particularmente aqueles que apresentam doença maligna, a administração de metirosina pode ser útil (Brogden *et al.*, 1981; Perry *et al.*, 1990). A metirosina é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, a enzima que limita a velocidade de síntese das catecolaminas (*ver* Cap. 6). Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos também são utilizados no tratamento do feocromocitoma, porém apenas depois da administração de um antagonista dos receptores α (*ver* adiante).

A fenoxibenzamina foi o primeiro antagonista dos receptores α utilizado na terapia farmacológica da hiperplasia prostática benigna (HPB); o bloqueio dos receptores α no músculo liso da próstata e da base da bexiga pode diminuir tanto os sintomas obstrutivos quanto a necessidade de urinar à noite (Caine *et al.*, 1981). Todavia, a *terazosina* e fármacos correlatos constituem antagonistas α -adrenérgicos mais seguros e preferíveis para esse distúrbio (*ver* adiante). A fenoxibenzamina tem sido utilizada no controle das manifestações da hiper-reflexia autônoma em pacientes com transecção da medula vertebral (Braddom e Rocco, 1991).

Toxicidade e efeitos adversos. O principal efeito adverso da fenoxibenzamina consiste em hipotensão postural, freqüentemente acompanhada de taquicardia reflexa e outras arritmias. A hipotensão pode ser particularmente grave em pacientes hipovolêmicos ou em condições que promovem vasodilatação (administração de vasodilatadores, exercício físico, ingestão de álcool ou de grandes quantidades de alimentos). Podem ocorrer inibição reversível da ejaculação e aspermia após o orgasmo, devido à contração diminuída do músculo liso no ducto deferente e no ducto ejaculatório. A fenoxibenzamina tem atividade mutagênica no teste de Ames e sua administração repetida a animais de laboratório provoca sarcomas peritoneais e tumores pulmonares (IARC, 1980). Desconhece-se a importância clínica desses achados.

Fentolamina e tolazolina

A fentolamina, uma imidazolina, é um antagonista α -adrenérgico competitivo com afinidade semelhante pelos receptores α_1 e α_2 . Assim, seus efeitos sobre o sistema cardiovascular assemelham-se muito aos da fenoxibenzamina. A fentolamina também pode bloquear os receptores de 5-HT, além de induzir a liberação de histamina dos mastócitos. Além disso, constatou-se que a fentolamina bloqueia os canais de K^+ (McPherson, 1993). A tolazolina é um composto correlato, porém ligeiramente menos potente. A

tolazolina e a fentolamina estimulam o músculo liso gastrointestinal, efeito antagonizado pela atropina. Além disso, ambos os fármacos aumentam a secreção de ácido gástrico. A tolazolina também estimula a secreção das glândulas salivares, lacrimais e sudoríparas.

As propriedades farmacocinéticas da fentolamina permanecem desconhecidas, apesar de o fármaco ser extensamente metabolizado. A tolazolina é bem absorvida após excreção oral e é excretada na urina.

Usos terapêuticos. A fentolamina (*mesilato de fentolamina*) pode ser utilizada a curto prazo no controle da hipertensão em pacientes com feocromocitoma. A rápida infusão de fentolamina pode causar hipotensão grave, de modo que o fármaco deve ser administrado com cautela. A fentolamina também pode ser útil para aliviar a pseudo-obstrução intestinal em pacientes com feocromocitoma, condição que pode resultar dos efeitos inibidores das catecolaminas sobre o músculo liso intestinal. A fentolamina tem sido utilizada localmente para prevenir a necrose dérmica após extravasamento inadvertido de agonista α -adrenérgico. O fármaco também pode ser útil no tratamento das crises hipertensivas que surgem após a suspensão abrupta da clonidina ou que podem resultar da ingestão de alimentos que contêm tiramina durante o uso de inibidores não-seletivos da monoaminooxidase. Apesar de a ativação excessiva dos receptores α -adrenérgicos ser importante no desenvolvimento da hipertensão grave nessas situações, dispõe-se de pouca informação acerca da segurança e da eficácia da fentolamina em comparação com as de outros anti-hipertensivos no tratamento desses pacientes. A injeção intracavernosa direta de fentolamina (em combinação com papaverina) foi sugerida como tratamento para a disfunção sexual masculina (Sidi, 1988; Zentgraf *et al.*, 1988). Desconhece-se a eficácia a longo prazo desse tratamento. A injeção intracavernosa de fentolamina pode causar hipotensão ortostática e priapismo; pode-se obter uma reversão farmacológica das ereções induzidas pelo fármaco com um agonista α -adrenérgico, como a fenilefrina. As injeções intrapenianas repetidas podem causar reações fibróticas (Sidi, 1988). É interessante assinalar as evidências preliminares obtidas que sugerem que a fentolamina administrada por via bucal ou oral pode ser eficaz em alguns homens com disfunção sexual (Zorgnotti, 1994; Becker *et al.*, 1998).

A tolazolina (*cloridrato de tolazolina*) tem sido utilizada no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e como auxiliar na visualização de vasos periféricos distais durante a arteriografia (Gouyon e Francoise, 1992; Wilms *et al.*, 1993). O uso da tolazolina no recém-nascido pode ser substituído por prostaglandinas ou óxido nítrico (Gouyon e Francoise, 1992).

Toxicidade e efeitos adversos. A hipotensão constitui o principal efeito adverso da fentolamina. Além disso, a estimulação cardíaca reflexa pode causar taquicardia alarmante, arritmias cardíacas e eventos cardíacos isquêmicos, incluindo infarto do miocárdio. A estimulação gastrointestinal pode resultar em dor abdominal, náuseas e exacerbação da úlcera péptica. A fentolamina deve ser utilizada com muita cautela em pacientes com coronariopatia ou com história de úlcera péptica.

Prazosina e fármacos correlatos

A prazosina, o protótipo de uma família de agentes que contêm um núcleo de piperazinil quinazolina, é um antagonista α_1 -adrenérgico muito potente e seletivo. Sua afinidade pelos receptores α_1 é cerca de 1.000 vezes maior do que pelos receptores α_2 . A prazosina tem potências semelhantes nos subtipos de receptores α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} . É interessante assinalar que a prazosina também atua como inibidor relativamente potente das fosfodiesterases e nucleotídeos cíclicos, tendo sido originalmente sintetizada para esse propósito (Hess, 1975). As propriedades farmacológicas da prazosina foram extensamente caracterizadas e o fármaco é frequentemente utilizado no tratamento da hipertensão (*ver* Cap. 33).

Propriedades farmacológicas. Prazosina. Os principais efeitos da prazosina resultam do bloqueio produzido no nível dos receptores α_1 -adrenérgicos nas arteríolas e veias, que provoca uma queda da resistência vascular periférica e do retorno venoso ao coração. Em geral, a administração de prazosina não aumenta a frequência cardíaca, resposta observada frequentemente com outros vasodilatadores. Como a prazosina tem pouco ou nenhum efeito bloqueador sobre os receptores α_2 em concentrações obtidas clinicamente, é provável que ela não promova a liberação de norepinefrina das

terminações nervosas simpáticas no coração. Além disso, a prazosina diminui a pré-carga cardíaca e, portanto, tem pouca tendência a aumentar o débito e a frequência cardíacos, em contraste com vasodilatadores como a hidralazina, que exercem efeitos vasodilatadores mínimos sobre as veias. Embora a combinação de redução da pré-carga e bloqueio seletivo dos receptores α_1 possa ser suficiente para explicar a relativa ausência de taquicardia reflexa, a prazosina também pode atuar no SNC, suprimindo a descarga simpática (*ver* Cubeddu, 1988). A prazosina parece deprimir a função barorreflexa em pacientes hipertensos (Sasso e O'Connor, 1982). A prazosina e os fármacos correlatos dessa classe tendem a exercer efeitos pequenos, porém favoráveis, sobre os lipídios séricos em seres humanos, diminuindo as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídios, enquanto aumentam as concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL). A importância clínica dessas alterações não é conhecida. A prazosina e fármacos correlatos podem exercer efeitos sobre o crescimento celular que não estão relacionados com o antagonismo dos receptores α_1 (Yang *et al.*, 1997; Hu *et al.*, 1998).

A prazosina (*cloridrato de prazosina*) é bem absorvida após administração oral, com biodisponibilidade de cerca de 50-70%. Em geral, as concentrações máximas de prazosina no plasma são alcançadas em 1-3 h após uma dose oral. O fármaco liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (primariamente à α_1 -glicoproteína ácida) e apenas 5% encontram-se livres na circulação. As doenças que modificam a concentração dessa proteína (p. ex., processos inflamatórios) podem alterar a fração livre do fármaco (Rubin e Blaschke, 1980). A prazosina é extensamente metabolizada no fígado e apenas uma pequena fração do fármaco inalterado é excretada pelos rins. A meia-vida plasmática é de cerca de 2-3 h (que pode ser prolongada para 6-8 h na insuficiência cardíaca congestiva). Tipicamente, a duração de ação do fármaco é de 7-10 h no tratamento da hipertensão.

A dose inicial deve ser de 1 mg, geralmente administrada ao deitar, de modo que o paciente permaneça deitado durante pelo menos várias horas, a fim de reduzir o risco de reações de síncope que podem ocorrer após a primeira dose de prazosina. A terapia é iniciada com 1 mg, administrado 2 ou 3 \times /dia, sendo a dose titulada de acordo com a pressão arterial. Em geral, observa-se um efeito máximo com uma dose diária total de 20 mg em pacientes com hipertensão. No tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB), utilizam-se tipicamente doses de 1-5 mg 2 \times /dia. A necessidade de administração da prazosina 2 \times /dia constitui uma desvantagem em comparação com os mais recentes antagonistas dos receptores α_1 .

Terazosina. A terazosina (*cloridrato de terazosina*) é um análogo estrutural da prazosina (Kyncl, 1993; Wilde *et al.*, 1993), menos potente que a última, porém mantém alta especificidade pelos receptores α_1 . A terazosina não discrimina entre os receptores α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} . A principal distinção entre os 2 fármacos reside nas suas propriedades farmacocinéticas. A terazosina é mais hidrossolúvel que a prazosina e sua biodisponibilidade é alta (> 90%) (Cubeddu, 1988; Frishman *et al.*, 1988), o que pode facilitar a titulação da dose. A meia-vida de eliminação da terazosina é de cerca de 12 h e a duração de sua ação geralmente se estende por mais de 18 horas. Por conseguinte, o fármaco pode ser administrado uma vez ao dia no tratamento da hipertensão e da HPB na maioria dos pacientes. Foi constatado ser a terazosina mais eficaz que a *finasterida* no tratamento da HPB (Lepor *et al.*, 1996). Apenas cerca de 10% da terazosina são excretados de modo inalterado na urina. Recomenda-se uma dose inicial de 1 mg. As doses são tituladas, dependendo da resposta terapêutica. Podem ser necessárias doses de 10 mg/dia para se obter um efeito máximo na HPB.

Doxazosina. A doxazosina é outro análogo estrutural da prazosina. Trata-se também de um antagonista altamente seletivo dos

receptores α_1 -adrenérgicos, embora não-seletivo entre os subtipos de receptores α_1 , mas que difere no seu perfil farmacocinético (Babamoto e Hirokawa, 1992). A meia-vida da doxazosina é de cerca de 20 h, e a duração de sua ação pode atingir 36 h (Cubeddu, 1988). A biodisponibilidade e a extensão do metabolismo da doxazosina e da prazosina são semelhantes. Os metabólitos da doxazosina são eliminados, em sua maior parte, nas fezes. Os efeitos hemodinâmicos da doxazosina parecem ser semelhantes aos da prazosina. A doxazosina deve ser administrada inicialmente na dose de 1 mg no tratamento da hipertensão ou da HPB. Recentemente, o papel da doxazosina na monoterapia da hipertensão foi questionado com base nos resultados de um estudo clínico. Existe uma formulação de doxazosina de liberação lenta em fase de investigação e as evidências preliminares sugerem que essa forma pode facilitar a titulação da dose (Os e Stokke, 1999).

Alfuzosina. A alfuzosina é um antagonista dos receptores α_1 derivado da quinazolina, com afinidade semelhante por todos os subtipos de receptores α_1 (Foglar *et al.*, 1995; Kenny *et al.*, 1996). Tem sido utilizada extensamente no tratamento da HPB. Sua biodisponibilidade é de cerca de 64%, e a meia-vida é de 3-5 horas. A alfuzosina atualmente não está disponível nos EUA.

Tansulosina. A tansulosina, uma benzenossulfonamida, é um antagonista dos receptores α_1 com alguma seletividade pelos subtipos de receptores α_{1A} (e α_{1D}) em comparação com o subtipo de receptor α_{1B} (Kenny *et al.*, 1996). Essa seletividade pode favorecer o bloqueio dos receptores α_{1A} na próstata, em comparação com os receptores α_{1B} , que são importantes no músculo liso vascular. A tansulosina mostra-se eficaz no tratamento da HPB, com pouco efeito sobre a pressão arterial (Wilde e McTavish, 1996; Beduschi *et al.*, 1998). A tansulosina é bem absorvida e tem meia-vida de 5-10 horas. É extensamente metabolizada pelo sistema do citocromo P450. A tansulosina pode ser administrada numa dose inicial de 0,4 mg; o uso de uma dose de 0,8 mg é, em última análise, mais eficaz em alguns pacientes. A ejaculação anormal constitui um efeito adverso da tansulosina.

Efeitos adversos. O denominado fenômeno de primeira dose constitui um importante efeito adverso potencial da prazosina e de seus congêneres; algumas vezes, observa-se a ocorrência de hipotensão postural pronunciada e síncope 30-90 min após a administração da dose inicial. Em certas ocasiões, os episódios de síncope também ocorrem com o rápido aumento da dose ou com o acréscimo de um segundo agente anti-hipertensivo ao esquema de um paciente que já está recebendo grandes doses de prazosina. Os mecanismos responsáveis por essas respostas hipotensoras exageradas e pelo desenvolvimento de tolerância a esses efeitos não estão bem elucidados. É possível que uma ação sobre o SNC, reduzindo a descarga simpática, possa contribuir para esse processo (*ver* anteriormente). O risco do fenômeno de primeira dose é minimizado ao se limitar a dose inicial para 1 mg ao deitar, aumentar lentamente a dose e introduzir outros agentes anti-hipertensivos com muita cautela. Como a hipotensão ortostática pode representar um problema durante o tratamento prolongado com prazosina ou seus congêneres, é essencial medir a pressão arterial tanto na posição ortostática quanto na posição de decúbito. Os efeitos adversos inespecíficos, como cefaléia, "tontura" e astenia, não costumam limitar o tratamento com prazosina. A queixa inespecífica de "tontura" geralmente não se deve à hipotensão ortostática. Embora não sejam extensamente documentados, os efeitos adversos dos análogos estruturais da prazosina parecem ser semelhantes aos do composto original. No caso da tansulosina, numa dose diária de 0,4 mg, não se espera a ocorrência de efeitos sobre a pressão arterial, embora possa ocorrer comprometimento da ejaculação.

Usos terapêuticos. A prazosina e seus congêneres têm sido utilizados com sucesso no tratamento da hipertensão sistêmica primária (*ver* Cap. 33). A distinção mais importante entre esses agentes reside na sua duração de ação e, portanto, no intervalo necessário entre as doses. Recentemente,

surgiu considerável interesse pelo uso de antagonistas α_1 -adrenérgicos no tratamento da hipertensão, com base na tendência desses agentes melhorarem os perfis lipídicos e o metabolismo da glicose e insulina em pacientes com hipertensão que correm risco de doença aterosclerótica (Grimm, 1991). Além disso, as catecolaminas são poderosos estimulantes da hipertrofia do músculo liso vascular, atuando via receptores α_1 (Majesky *et al.*, 1990; Okazaki *et al.*, 1994). Não se sabe até que ponto esses efeitos dos antagonistas α_1 têm importância clínica na redução do risco de aterosclerose.

Insuficiência cardíaca congestiva. Os antagonistas α -adrenérgicos têm sido utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, a exemplo de outros agentes vasodilatadores. Nesses pacientes, os efeitos a curto prazo da prazosina são devidos à dilatação das artérias e veias, com conseqüente redução da pré-carga e da pós-carga, aumentando o débito cardíaco e reduzindo a congestão pulmonar (Colucci, 1982). Em contraste com os resultados obtidos com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou com uma combinação de hidralazina e nitrato orgânico, não foi constatado que a prazosina prolonga a vida de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Cohn *et al.*, 1986).

Hiperplasia prostática benigna. Os receptores α_1 -adrenérgicos existentes no trigono da bexiga e na uretra contribuem para a resistência ao fluxo de urina. A prazosina diminui essa resistência em alguns pacientes com comprometimento do esvaziamento vesical causado por obstrução prostática ou por descentralização parassimpática em decorrência de lesão medular (Kirby *et al.*, 1987; Andersson, 1988). A eficácia e a importância dos antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos no tratamento clínico da hiperplasia prostática benigna foram demonstradas em múltiplos estudos clínicos controlados. A ressecção transuretral da próstata tem sido o tratamento cirúrgico aceito para os sintomas de obstrução urinária em homens com HPB; todavia, existem algumas complicações potenciais graves e a melhora obtida pode não ser permanente. Dispõe-se também de outros procedimentos menos invasivos. Durante muitos anos, a terapia clínica tem utilizado antagonistas α -adrenérgicos. A finasterida, um fármaco que inibe a conversão da testosterona em diidrotestosterona (*ver* Cap. 59) pode reduzir o volume da próstata em alguns pacientes, foi aprovada para essa indicação. Entretanto, sua eficácia global parece ser inferior àquela observada com antagonistas dos receptores α_1 (Lepor *et al.*, 1996). Os antagonistas adrenérgicos α_1 -seletivos mostram-se eficazes na hipertrofia prostática benigna devido ao relaxamento do músculo liso no colo vesical, na cápsula da próstata e na uretra prostática. Esses fármacos melhoram rapidamente o fluxo urinário, enquanto as ações da finasterida são tipicamente tardias, exigindo vários meses. A fenoxibenzamina foi o primeiro antagonista adrenérgico a ser extensamente utilizado para a hiperplasia prostática benigna; todavia, a relativa falta de informações extensas sobre a segurança desse fármaco levou à sua substituição por antagonistas reversíveis mais novos para essa indicação. A prazosina, a terazosina, a doxazosina, a tansulosina e a alfuzosina foram extensamente estudadas e amplamente utilizadas em pacientes com hiperplasia prostática benigna (Cooper *et al.*, 1999). À exceção da tansulosina, as eficácias comparativas de cada um desses fármacos, sobretudo no que concerne aos efeitos adversos relativos, como hipotensão postural, parecem ser semelhantes, embora as comparações diretas sejam limitadas. A tansulosina, na dose recomendada de 0,4 mg/dia, tem menor tendência a causar hipotensão ortostática do que os outros fármacos, mas sua eficácia relativa na HPB exige maiores estudos. Os modelos animais são de alguma utilidade na comparação das potências dos antagonistas adrenérgicos, mas podem não refletir adequadamente o efeito sobre a próstata humana ou prever sua eficácia clínica (Breslin *et al.*, 1993). A natureza do(s) subtipo(s) de receptores α_1 que contribuem para a contração da próstata no homem permanece incerta. Todavia, há evidências crescentes de que o receptor α_{1A} seja o subtipo predominante de receptor α_1 expresso na próstata (Price *et al.*, 1993; Faure *et al.*, 1994; Forray *et al.*, 1994). Com efeito, estudos sobre a ligação a receptores e a contração do músculo liso na próstata humana também sugerem a importância do receptor α_{1A} clonado (Forray *et al.*, 1994). Os progressos efetuados nessa área deverão fornecer a base para a seleção de antagonistas α -adrenérgicos com especificidade para o subtipo relevante de receptor α_1 na próstata humana. Todavia, ainda existe a possibilidade de que alguns dos sintomas da HPB sejam devidos à presença de receptores α_1 em outros locais, como bexiga, medula vertebral ou cérebro.

Outros distúrbios. Embora evidências não-científicas tenham sugerido a possível utilidade da prazosina no tratamento de pacientes com angina variante (angina de Prinzmetal) em conseqüência de vasospasmo coronariano, diversos estudos clínicos controlados de pequeno porte não conseguiram demonstrar

qualquer benefício definido (Robertson *et al.*, 1983b; Winniford *et al.*, 1983). Alguns estudos indicaram que a prazosina pode diminuir a incidência de vasospasmo digital em pacientes com doença de Raynaud; todavia, desconhece-se sua eficácia relativa em comparação com outros vasodilatadores (p. ex., bloqueadores dos canais de Ca^{2+}) (Surwit *et al.*, 1984; Wollersheim *et al.*, 1986). A prazosina pode ter algum benefício em pacientes com outros distúrbios vasoespásticos (Spittell e Spittell, 1992). A prazosina diminui as arritmias ventriculares induzidas por ligadura ou reperfusão da artéria coronária em animais de laboratório; todavia, desconhece-se o potencial terapêutico dessa aplicação nos seres humanos (Davey, 1986). A prazosina também pode ser útil no tratamento de pacientes com insuficiência valvar mitral ou aórtica, presumivelmente devido à redução da pós-carga; necessário obter dados adicionais (Jebavy *et al.*, 1983; Stanaszek *et al.*, 1983).

Alcalóides do esporão do centeio

Os alcalóides do esporão do centeio foram os primeiros bloqueadores adrenérgicos a serem descobertos e a maior parte dos aspectos de sua farmacologia geral foi esclarecida nos estudos clássicos de Dale (1906). Os alcalóides do esporão do centeio exibem uma complexa variedade de propriedades farmacológicas. Esses agentes atuam, em graus variáveis, como agonistas parciais ou antagonistas no nível dos receptores α -adrenérgicos, de 5-HT e de dopamina.

Química. Os detalhes da química dos alcalóides do esporão do centeio são apresentados no Cap. 11. Em geral, os compostos do tipo ergonovina, que carecem de uma cadeia peptídica lateral, não têm atividade bloqueadora adrenérgica. Dentre as preparações naturais do esporão do centeio, a "ergotoxina" é a que tem maior potência de bloqueio α -adrenérgico. Trata-se de uma mistura de 3 alcalóides — ergocornina, ergocristina e ergocriptina. A desidrogenação do núcleo do ácido lisérgico aumenta a atividade de bloqueio α -adrenérgico e diminui, mas não elimina, a capacidade de estimular o músculo liso por meio de uma ação sobre os receptores triptaminérgicos.

Propriedades farmacológicas. Tanto os alcalóides naturais quanto os alcalóides peptídicos diidrogenados causam bloqueio α -adrenérgico relativamente persistente para um antagonista competitivo, porém sua duração é muito mais curta que a da fenoxibenzamina. Esses fármacos também atuam como antagonistas eficazes da 5-HT. Embora os alcalóides hidrogenados do esporão do centeio estejam entre os mais potentes bloqueadores α -adrenérgicos conhecidos, seus numerosos efeitos adversos impedem a administração de doses capazes de produzir mais que um bloqueio mínimo nos seres humanos.

Os efeitos mais importantes dos alcalóides do esporão do centeio resultam de ações sobre o SNC e da estimulação direta do músculo liso, a última observada em muitos órgãos diferentes (ver Cap. 11), tendo-se constatado que até mesmo a diidroergotoxina (mesilato de ergolóide) provoca contrações espásticas do intestino.

Os alcalóides peptídicos do esporão do centeio são capazes de reverter a resposta pressora à epinefrina numa ação depressora. Entretanto, todos os alcalóides naturais do esporão do centeio provocam elevação significativa da pressão arterial em consequência da vasoconstrição periférica, mais pronunciada nos vasos pós-capilares que nos pré-capilares. Apesar de a hidrogenação reduzir essa ação, a diidroergotamina ainda assim é um vasoconstritor eficaz e pode-se demonstrar também uma ação constritora residual da diidroergotoxina. A ergotamina, a ergonovina e outros alcalóides do esporão do centeio podem causar vasoconstrição coronariana, freqüentemente com alterações isquêmicas associadas e dor angiosa em pacientes com coronariopatia. Em geral, os alcalóides do esporão do centeio induzem bradicardia, mesmo quando a pressão arterial não está elevada. Esse aspecto resulta predominantemente da atividade vagal aumentada, mas também pode estar envolvida uma redução central do tônus simpático, bem como depressão direta do miocárdio.

Toxicidade e efeitos adversos. Nos seres humanos, a dose de diidroergotoxina é limitada em virtude da ocorrência de náuseas e vômitos. A administração prolongada ou excessiva de qualquer um dos alcalóides peptídicos naturais do esporão do centeio pode causar insuficiência vascular, incluindo isquemia do miocárdio e gangrena dos membros, devido à constrição arterial pronunciada (Galer *et al.*, 1991). Essa situação tende particularmente a ocorrer na presença de processos patológicos vasculares preexistentes. Nos casos graves, a vasodilatação imediata é essencial. Não foram efetuados estudos comparativos sobre o tratamento dessa condição esporádica, porém um fármaco de ação direta, como o nitroprussiato, parece ser mais eficaz (Carliner *et al.*, 1974). Os efeitos tóxicos dos alcalóides do esporão do centeio são descritos com mais detalhes no Cap. 11.

Usos terapêuticos. Os principais usos dos alcalóides do esporão do centeio consistem em estimular a contração uterina após o parto e aliviar a dor da enxaqueca (Mitchell e Elbourne, 1993; Saxena e De Deyn, 1992; ver Cap. 11). Todavia, alternativas mais recentes, como o sumatriptano e outros agonistas dos receptores 5-HT₁, podem exibir maior eficácia e segurança na enxaqueca (Dechant e Clissold, 1992; ver também Cap. 11). A ergonovina e a metilergonovina mostram-se úteis na prevenção e no tratamento da hemorragia pós-parto devido à atonia uterina, provavelmente ao estimular a contração do útero, que comprime os vasos sanguíneos hemorrágicos. São também utilizadas preparações sintéticas do hormônio neuro-hipofisário *ocitocina* para intensificar as contrações uterinas (ver Cap. 56); esse hormônio pode não apenas prevenir ou tratar hemorragia uterina, como também induzir ou acelerar o trabalho de parto. A *dinoprostona* (prostaglandina E₂) também inibe o sangramento pós-parto e pode ser eficaz se não houver uma resposta adequada aos alcalóides do esporão do centeio ou à *ocitocina* (Winkler e Rath, 1999). Os alcalóides do esporão do centeio têm sido utilizados clinicamente em muitas situações: para diagnóstico, estimulando a contração da artéria coronária; como supostos estimulantes da cognição (Wadworth e Chrisp, 1992); e no tratamento da hipotensão ortostática (Stumpf e Mitzryk, 1994). O efeito da bromocriptina sobre a secreção de prolactina é descrito no Cap. 56.

Outros antagonistas α -adrenérgicos

Indoramina. A indoramina é um antagonista dos receptores α_1 -seletivo e competitivo, que tem sido utilizado no tratamento da hipertensão. O antagonismo competitivo dos receptores histamínicos H₁ e 5-HT também é evidente (Cubeddu, 1988). Como antagonista α_1 -seletivo, a indoramina reduz a pressão arterial, com taquicardia mínima. O fármaco também diminui a incidência de ataques do fenômeno de Raynaud (Holmes e Sorkin, 1986).

A biodisponibilidade da indoramina é, em geral, inferior a 30% (com considerável variabilidade), e o fármaco sofre extenso metabolismo de primeira passagem (Holmes e Sorkin, 1986; Pierce, 1990). Ocorre excreção de uma pequena quantidade do fármaco inalterado na urina, e alguns dos metabólitos podem ser biologicamente ativos. A meia-vida de eliminação é de cerca de 5 horas. Alguns dos efeitos adversos da indoramina incluem sedação, boca seca e falha da ejaculação. Apesar de a indoramina ser um anti-hipertensivo eficaz, tem uma farmacocinética complexa e não ocupa um lugar bem definido no tratamento atual. A indoramina não está disponível nos EUA.

Labetalol. O labetalol, um potente antagonista dos receptores β -adrenérgicos, também bloqueia competitivamente os receptores α_1 (ver adiante).

Cetanserina. Embora tenha sido desenvolvida como antagonista dos receptores 5-HT, a cetanserina também bloqueia os receptores α_1 -adrenérgicos. A cetanserina é discutida no Cap. 11.

Urapidil. O urapidil é um novo antagonista α_1 -adrenérgico seletivo cuja estrutura química difere das estruturas da prazosina e compostos correlatos. O bloqueio dos receptores α_1 periféricos parece ser primariamente responsável pela hipotensão provocada pelo urapidil, embora o fármaco também exerça ações no SNC (Cubeddu, 1988; van Zwieten, 1988). O fármaco é extensamente metabolizado e tem meia-vida de 3 horas. O papel do urapidil no tratamento da hipertensão ainda não foi estabelecido. Na atualidade, o urapidil não está disponível para uso clínico nos EUA.

Bunazosina. A bunazosina é um antagonista α_1 -seletivo da classe de compostos da quinazolina. Demonstrou-se que a bunazosina reduz a pressão arterial em pacientes com hipertensão (Harder e Thurmman, 1994). A bunazosina não está disponível nos EUA.

Ioimbina. A ioimbina é um antagonista competitivo seletivo para os receptores α_2 -adrenérgicos. O composto é um alcalóide indolalquilamínico, encontrado na casca da árvore *Pausinystalia yohimbe* e na raiz de *Rauwolfia*. Sua estrutura assemelha-se à da reserpina. A ioimbina penetra facilmente no SNC, onde atua aumentando a pressão arterial e a freqüência cardíaca; além disso, intensifica a atividade motora e provoca tremores, ações que se opõem às da clonidina, um agonista α_2 (ver Goldberg e Robertson, 1983; Grossman *et al.*, 1993). A ioimbina também atua como antagonista da 5-HT. No passado, foi extensamente utilizada no tratamento da disfunção sexual masculina. Embora sua eficácia nunca tenha sido claramente demonstrada, houve renovado interesse pela ioimbina no tratamento da disfunção sexual masculina. O fármaco aumenta a atividade sexual em ratos machos (Clark *et al.*, 1984) e pode ser benéfico em alguns pacientes com disfunção erétil psicogênica (Reid *et al.*, 1987). Todavia, a eficácia do sildenafil e da apomorfina foi mais conclusivamente demonstrada no tratamento oral da disfunção erétil. Vários

estudos clínicos de pequeno porte sugerem que a ioimbina também pode ser útil na neuropatia diabética, bem como no tratamento da hipotensão postural.

Agentes neurolépticos. Compostos naturais e sintéticos de várias outras classes químicas, desenvolvidos primariamente por serem antagonistas dos receptores dopamínicos D_2 , também exibem atividade bloqueadora α -adrenérgica. A clorpromazina, o haloperidol e outros neurolépticos dos tipos da fenotiazina e butirofenona causam bloqueio significativo dos receptores α tanto em animais de laboratório quanto em seres humanos.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (bloqueadores β) têm recebido muita atenção clínica em virtude de sua eficácia no tratamento da hipertensão, da cardiopatia isquêmica, da insuficiência cardíaca congestiva e de certas arritmias.

História. A hipótese formulada por Ahlquist, segundo a qual os efeitos das catecolaminas eram mediados pela ativação de receptores α e β -adrenérgicos distintos, forneceu o impulso inicial para a síntese e a avaliação farmacológica de bloqueadores β -adrenérgicos (ver Cap. 6). O primeiro agente seletivo foi o dicloroisoproterenol (Powell e Slater, 1958). Todavia, esse composto é um agonista parcial e acreditou-se que essa propriedade impossibilitasse seu uso clínico seguro. No final da década de 1950, Sir James Black e colaboradores iniciaram um programa visando ao desenvolvimento de outros agentes desse tipo. Embora a utilidade do primeiro antagonista desenvolvido, o pronetolol, fosse limitada pela produção de tumores do timo em camundongos, apareceu logo o *propranolol* (Black e Stephenson, 1962; Black e Prichard, 1973). O *propranolol* é um antagonista competitivo dos receptores β -adrenérgicos, que continua sendo o protótipo com o qual são comparados outros antagonistas β -adrenérgicos. Os esforços subsequentes para produzir antagonistas adicionais resultaram em compostos que podem ser distinguidos pelas seguintes propriedades: afinidade relativa pelos receptores β_1 e β_2 ; atividade simpaticomimética intrínseca, bloqueio dos receptores α -adrenérgicos, diferenças na lipossolubilidade, capacidade de induzir vasodilatação e propriedades farmacocinéticas gerais. Algumas dessas características diferenciais têm importância clínica e ajudam a orientar a escolha apropriada de um antagonista β -adrenérgico nos casos individuais.

O *propranolol* tem igual afinidade pelos receptores β_1 e β_2 ; por conseguinte, trata-se de um antagonista β -adrenérgico não-seletivo. Agentes como o metoprolol e o atenolol exibem afinidade ligeiramente maior pelos receptores β_1 do que pelos receptores β_2 , constituindo exemplos de antagonistas β_1 -seletivos, apesar de a seletividade não ser absoluta. O *propranolol* é um antagonista puro, que não tem capacidade de ativar os receptores β -adrenérgicos. Vários bloqueadores β (p. ex., pindolol e acebutolol) ativam parcialmente os receptores β na ausência de catecolaminas; todavia, as atividades intrínsecas desses fármacos são menores do que a de um agonista integral, como o isoproterenol. Esses agonistas parciais têm atividade simpaticomimética intrínseca. A atividade simpaticomimética significativa seria contraproducente para a resposta desejada de um antagonista β -adrenérgico; todavia, a existência de uma ligeira atividade residual pode, por exemplo, evitar a ocorrência de bradicardia profunda ou de inotropismo negativo no coração em repouso. Todavia, a vantagem clínica potencial dessa propriedade não está bem estabelecida, podendo constituir uma desvantagem no contexto da prevenção secundária do infarto do miocárdio (ver adiante). Além disso, constatou-se que outros antagonistas dos receptores β têm a propriedade do denominado agonismo inverso (ver Cap. 2). Esses fármacos podem diminuir a ativação basal da sinalização dos receptores β ao deslocar o equilíbrio dos receptores espontaneamente ativos para o estado inativo (Chidiac *et al.*, 1994). A importância clínica dessa propriedade permanece desconhecida. Apesar de a maioria dos antagonistas β -adrenérgicos não bloquear os receptores α -adrenérgicos, o *labetalol* e o *carvedilol* são exemplos de agentes que bloqueiam ambos os receptores α_1 e β . O *celiprolol* é um exemplo de fármaco que atua como antagonista β_1 -seletivo e como agonista β_2 -seletivo, promovendo vasodilatação.

Química. As fórmulas estruturais de alguns agonistas β -adrenérgicos de uso geral são apresentadas na Fig. 10.5. As semelhanças estruturais entre agonistas e antagonistas que atuam sobre os receptores β são mais estreitas que as observadas entre agonistas e antagonistas dos receptores α . A substituição de um grupo isopropila ou outro substituinte volumoso no nitrogênio amino favorece a interação com os receptores β -adrenérgicos. Existe uma tolerância bastante ampla no que concerne à natureza do componente aromático nos antagonistas não-seletivos dos receptores β ; entretanto, a tolerância estrutural para os antagonistas β_1 -seletivos é muito mais limitada. O receptor β -adrenérgico, conforme ilustrado na Fig. 10.1 e discutido no Cap. 6, é um membro da família de receptores acoplados à proteína G com 7 domínios que se estendem pela membrana.

Propriedades farmacológicas

Como no caso dos bloqueadores α -adrenérgicos, as propriedades farmacológicas dos antagonistas β -adrenérgicos podem ser explicadas, em grande parte, a partir das respostas produzidas pelos receptores dos vários tecidos e da atividade dos nervos simpáticos que inervam esses tecidos (ver Quadro 6.1). Assim, por exemplo, o bloqueio dos receptores β exerce relativamente pouco efeito sobre o coração normal de um indivíduo em repouso, porém tem efeitos profundos quando o controle simpático do coração domina, como ocorre durante exercício ou estresse.

Sistema cardiovascular. Os principais efeitos terapêuticos dos antagonistas β -adrenérgicos são observados no sistema cardiovascular. É importante distinguir esses efeitos nos indivíduos normais daqueles observados em indivíduos portadores de doença cardiovascular, como hipertensão ou isquemia do miocárdio.

Como as catecolaminas exercem ações cronotrópicas e inotrópicas positivas, os antagonistas β -adrenérgicos diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. Quando a estimulação tônica dos receptores β é baixa, esse efeito é correspondentemente moderado. Entretanto, quando o sistema nervoso simpático é ativado, como durante exercício ou estresse, os antagonistas β -adrenérgicos atenuam a elevação esperada na frequência cardíaca. A administração a curto prazo de antagonistas β -adrenérgicos, como o *propranolol*, diminui o débito cardíaco; a resistência periférica aumenta proporcionalmente para manter a pressão arterial em consequência do bloqueio dos receptores β_2 vasculares e dos reflexos compensatórios, como aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resultando em ativação dos receptores α -adrenérgicos vasculares. Todavia, com o uso a longo prazo de antagonistas β -adrenérgicos, a resistência periférica total retorna a seus valores iniciais (Mimran e Ducailar, 1988) ou diminui em pacientes com hipertensão (Man in't Veld *et al.*, 1988). No caso de antagonistas dos receptores β que também atuam como antagonistas dos receptores α_1 , como o *labetalol* e o *carvedilol*, o débito cardíaco é mantido, com maior redução da resistência periférica.

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos exercem efeitos significativos sobre o ritmo cardíaco e a automaticidade. Embora se tenha acreditado que esses efeitos fossem exclusivamente decorrentes do bloqueio dos receptores β_1 , os receptores β_2 -adrenérgicos provavelmente também estão envolvidos na regulação da frequência cardíaca nos seres humanos (Brodde, 1988). Os antagonistas β -adrenérgicos reduzem a frequência sinusal, diminuem a velocidade espontânea de despolarização de marca-passos ectópicos, retardam a condução nos átrios e no nodo AV e aumentam o período refratário funcional do nodo AV.

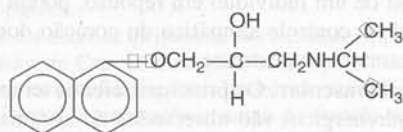
Embora muitos bloqueadores β , quando presentes em altas concentrações, exerçam efeitos semelhantes aos da quinidina ("atividade de estabilização da membrana"), é duvidoso que essa ação seja significativa nas doses habituais desses agentes. Todavia, esse efeito pode ser importante nos casos de dosagem excessiva. É interessante assinalar que existem algumas evidências sugerindo que o *d-propranolol* pode suprimir as arritmias ventriculares, independentemente do bloqueio dos receptores β (Murray *et al.*, 1990).

Os efeitos cardiovasculares dos antagonistas β -adrenérgicos são mais evidentes durante o exercício dinâmico. Na presença de bloqueio dos receptores β , os aumentos induzidos pelo exercício na frequência cardíaca e na contratilidade do miocárdio são atenuados. Todayia, o aumento do débito cardíaco induzido pelo exercício é menos afetado, devido a um aumento do volume sistólico (Shephard, 1982; Tesch, 1985; Van Baak, 1988). Os efeitos dos antagonistas β -adrenérgicos sobre o exercício são ligeiramente análogos às alterações que ocorrem com o envelhecimento normal. Em indivíduos idosos saudáveis, os aumentos da frequência cardíaca induzidos pelas catecolaminas são menores do que nos indivíduos mais jovens; todavia, o aumento do débito cardíaco em indivíduos de idade mais avançada pode ser preservado, devido a um aumento do volume sistólico durante o exercício. Os bloqueadores β tendem a diminuir a capacidade de trabalho, conforme avaliado pelos seus efeitos sobre o esforço intenso a curto prazo ou mais prolongado em estado de equilíbrio dinâmico (Kaiser *et al.*, 1986). O desempenho no exercício pode ser comprometido em menor grau por agentes β_1 -seletivos do que por antagonistas não-seletivos (Tesch, 1985). O bloqueio

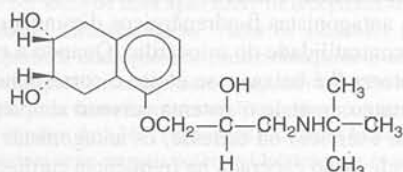
dos receptores β_2 tende a atenuar o aumento do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos ativos durante o exercício submáximo (Van Baak, 1988). O bloqueio dos receptores β também pode atenuar a ativação induzida pelas catecolaminas no metabolismo da glicose e na lipólise.

O fluxo sanguíneo nas artérias coronárias aumenta durante o exercício ou o estresse para suprir as demandas metabólicas do coração. Ao aumentar a frequência cardíaca, a contratilidade e a pressão sistólica, as catecolaminas aumentam a demanda de oxigênio do miocárdio. Todavia, em pacientes com coronariopatia, a estenose fixa desses vasos atenua o aumento esperado de fluxo, com conseqüente isquemia do miocárdio. Os antagonistas β -adrenérgicos diminuem os efeitos das catecolaminas sobre os determinantes do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Todavia, esses agentes podem aumentar a necessidade de oxigênio ao elevar a pressão diastólica final e o período de ejeção sistólica. Em geral, o efeito final consiste em melhorar a relação entre o suprimento e a demanda de oxigênio do coração; ocorre geralmente uma melhora da tolerância ao exercício em pacientes com angina, cuja capacidade de exercício é limitada pelo desenvolvimento de dor torácica (*ver* Cap. 32).

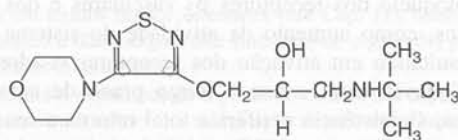
Antagonistas não-seletivos



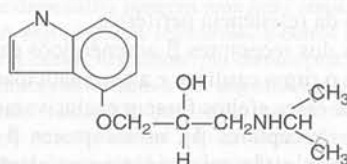
PROPRANOLOL



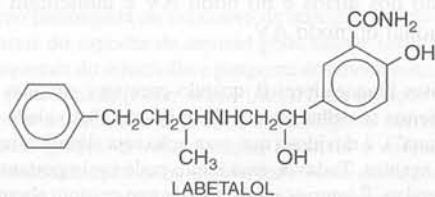
NADOLOL



TIMOLOL

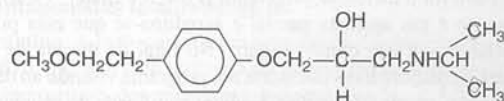


PINDOLOL

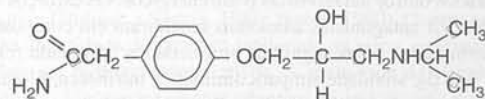


LABELTALOL

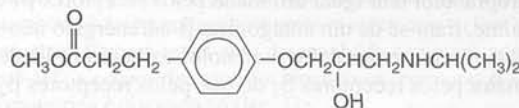
Antagonistas β_1 -seletivos



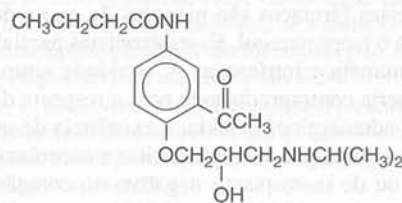
METOPROLOL



ATENOLOL



ESMOLOL



ACEBUTOLOL

Fig. 10.5 Fórmulas estruturais de alguns antagonistas dos receptores β_1 -adrenérgicos.

Atividade como agentes anti-hipertensivos. Em geral, os antagonistas β -adrenérgicos não reduzem a pressão arterial em pacientes com pressão arterial normal. Todavia, esses fármacos baixam a pressão arterial em pacientes com hipertensão. Apesar de seu uso disseminado, os mecanismos responsáveis por esse importante efeito clínico não estão bem esclarecidos. A liberação de renina do aparelho justaglomerular é estimulada pelo sistema nervoso simpático, sendo esse efeito bloqueado por antagonistas β -adrenérgicos (ver Cap. 31). Todavia, a relação entre esse fenômeno e a queda da pressão arterial não está bem esclarecida. Alguns pesquisadores constataram que o efeito anti-hipertensivo do propranolol é mais pronunciado em pacientes com concentrações plasmáticas elevadas de renina, em comparação com pacientes que apresentam concentrações baixas ou normais. Todavia, os antagonistas dos receptores β mostram-se eficazes até mesmo em pacientes com baixos níveis plasmáticos de renina, e o pindolol é um agente anti-hipertensivo eficaz, que exerce pouco ou nenhum efeito sobre a atividade da renina plasmática (Frishman, 1983).

Os receptores β -adrenérgicos pré-sinápticos potencializam a liberação de norepinefrina dos neurônios simpáticos, porém a importância da liberação diminuída de norepinefrina nos efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas β -adrenérgicos não está bem estabelecida. Embora não se deva esperar que os bloqueadores β reduzam a contratilidade do músculo liso vascular, sua administração a longo prazo a pacientes hipertensos resulta, em última análise, numa queda da resistência vascular periférica (Man in't Veld *et al.*, 1988). Desconhece-se o mecanismo desse efeito importante; contudo, essa queda tardia da resistência vascular periférica na presença de redução persistente do débito cardíaco parece explicar grande parte do efeito anti-hipertensivo desses fármacos. Embora se tenha formulado a hipótese de que as ações centrais dos bloqueadores β também podem contribuir para seus efeitos anti-hipertensivos, existem relativamente poucas evidências que corroborem essa possibilidade.

Conforme assinalado anteriormente, alguns antagonistas dos receptores β -adrenérgicos exercem efeitos adicionais, que podem contribuir para sua capacidade de reduzir a pressão arterial. Foi sugerido que 3 propriedades exibidas por alguns antagonistas dos receptores β possam contribuir para a vasodilatação periférica: bloqueio dos receptores α -adrenérgicos; agonismo dos receptores β -adrenérgicos; e mecanismo(s) independente(s) dos receptores adrenérgicos. Por exemplo, certos fármacos, como o labetalol e o carvedilol, que bloqueiam diretamente os receptores α_1 -adrenérgicos, diminuem a resistência periférica. O celiprolol parece atuar como agonista parcial dos receptores β_2 e, além disso, tem propriedades vasodilatadoras não mediadas por receptores adrenérgicos, que contribuem para a redução da resistência periférica (Shanks, 1991; Milne e Buckley, 1991). O significado clínico de algumas dessas diferenças relativamente sutis nas propriedades farmacológicas ainda não está bem definido nos seres humanos (Fitzgerald, 1991). Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou doença oclusiva arterial periférica têm sido alvo de interesse particular.

O propranolol e outros antagonistas β -adrenérgicos não-seletivos inibem a vasodilatação causada pelo isoproterenol e aumentam a resposta pressora à epinefrina, aspecto particularmente significativo em pacientes com feocromocitoma, em que os antagonistas β -adrenérgicos só devem ser utilizados após estabelecimento de bloqueio β -adrenérgico adequado. Isso evita a vasoconstrição não-compensada, mediada por receptores α , causada pela epinefrina secretada pelo tumor.

Sistema pulmonar. Os antagonistas β -adrenérgicos não-seletivos, como o propranolol, bloqueiam os receptores β_2 -adrenérgicos no músculo liso brônquico. Em geral, esse bloqueio tem pouco efeito sobre a função pulmonar de indivíduos normais. Entretanto, nos pacientes com asma ou com doença pulmonar obstrutiva crôni-

ca, esse bloqueio pode resultar em broncoconstrição potencialmente fatal. Embora os antagonistas β_1 -seletivos ou os antagonistas com atividade simpaticomimética intrínseca tenham menos tendência que o propranolol a aumentar a resistência das vias respiratórias em pacientes com asma, esses fármacos só devem ser utilizados com muita cautela — ou não devem ser utilizados — em pacientes com doenças broncopásticas. Determinados fármacos, como o celiprolol, com seletividade pelos receptores β_1 e agonismo parcial para os receptores β_2 , têm potencial promissor, embora a experiência clínica ainda seja limitada (Pujet *et al.*, 1992).

Efeitos metabólicos. Os antagonistas β -adrenérgicos modificam o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios. As catecolaminas promovem a glicogenólise e mobilizam a glicose em resposta à hipoglicemia. Os β -bloqueadores não-seletivos podem afetar adversamente a recuperação da hipoglicemia em diabéticos dependentes de insulina. Os antagonistas β -adrenérgicos devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com diabetes lábil e freqüentes reações hipoglicêmicas. Se um fármaco desse tipo for fortemente indicado, prefere-se um composto β_1 -seletivo, visto que esses agentes têm menos probabilidade de retardar a recuperação da hipoglicemia. Todos os β -bloqueadores mascaram a taquicardia tipicamente observada na hipoglicemia, impedindo a manifestação de um importante sinal de alerta. Apesar de a secreção de insulina ser intensificada por agonistas β -adrenérgicos, o bloqueio β só raramente afeta a liberação de insulina.

Os receptores β -adrenérgicos medeiam a ativação da lipase sensível a hormônio nas células adiposas, com conseqüente liberação de ácidos graxos livres na circulação. O papel potencial dos receptores β_3 como mediadores dessa resposta nos seres humanos é discutido no Cap. 6. Esse aumento de fluxo de ácidos graxos constitui uma importante fonte de energia para o músculo em atividade. Os antagonistas β -adrenérgicos podem atenuar a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo. Todavia, em alguns pacientes, os β -bloqueadores não-seletivos induzem uma elevação moderada das concentrações plasmáticas de triglicerídios e diminuem os níveis de lipoproteínas de alta densidade. Em geral, não ocorre alteração nas concentrações de LDL (Miller, 1987). Embora se desconheça o significado dessas alterações, há certa preocupação quanto à possibilidade de serem indesejáveis, particularmente em pacientes com hipertensão (Reaven e Hoffman, 1987; Rabkin, 1993). Os antagonistas β_1 -seletivos e os que exibem atividade simpaticomimética intrínseca podem causar menos efeito sobre o metabolismo dos lipídios que os antagonistas não-seletivos. O mecanismo desses efeitos não está bem estabelecido.

Os agonistas β -adrenérgicos diminuem as concentrações plasmáticas de K^+ promovendo a captação do íon, predominantemente no músculo esquelético. Em repouso, a infusão de epinefrina reduz as concentrações plasmáticas de K^+ (Brown *et al.*, 1983). O acentuado aumento que ocorre na concentração de epinefrina na presença de estresse (como infarto do miocárdio) pode causar hipopotassemia, podendo predispor ao desenvolvimento de arritmias cardíacas (Struthers e Reid, 1984). O efeito hipopotassêmico da epinefrina é bloqueado por um antagonista experimental, ICI 118551, que tem alta afinidade pelos receptores β_2 e β_3 -adrenérgicos (Brown *et al.*, 1983; Emorine *et al.*, 1989). O exercício aumenta o efluxo de K^+ do músculo esquelético. As catecolaminas tendem a tamponar a elevação do K^+ , aumentando seu influxo no músculo. Os agentes β -bloqueadores anulam esse efeito de tamponamento (Brown, 1985).

Outros efeitos. Os antagonistas β -adrenérgicos bloqueiam o tremor induzido pelas catecolaminas. Além disso, bloqueiam a inibição da desgranulação dos mastócitos pelas catecolaminas (ver Cap. 25).

ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS NÃO-SUBTIPO-SELETIVOS

Propranolol

Considerando-se a extensa experiência com o propranolol (*cloridrato de propranolol*), trata-se de um protótipo útil (ver Quadro 10.3). O propranolol interage com os receptores β_1 e β_2 com

Quadro 10.3 Características farmacológicas dos antagonistas β -adrenérgicos

COMPOSTO	ATIVIDADE SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA	ATIVIDADE DE ESTABILIZAÇÃO DA MEMBRANA	LIPOSSOLUBILIDADE, LOG K _p *	BIODISPONIBILIDADE ORAL, %	MEIA-VIDA NO PLASMA, HORAS†
I. Antagonistas β-($\beta_1 + \beta_2$) adrenérgicos não-seletivos					
Propranolol	0	++	3,65	Cerca de 25	3-5
Nadolol	0	0	0,7	Cerca de 35	10-20
Timolol	0	0	2,1	Cerca de 50	3-5
Pindolol	++	±	1,75	Cerca de 75	3-4
Labetalol‡	—‡	±	—	Cerca de 20	4-6
II. Antagonistas β_1-adrenérgicos seletivos					
Metoprolol	0	±	2,15	Cerca de 40	3-4
Atenolol	0	0	0,23	Cerca de 50	5-8
Esmolol	0	0	—	—	0,13
Acebutolol	+	+	1,9	Cerca de 40	2-4

* K_p refere-se ao coeficiente de partição octanol:água; o propranolol e o atenolol encontram-se nos extremos de lipofilia e hidrofilia, respectivamente.

† A duração do efeito é, em geral, mais prolongada do que o esperado pela $t_{1/2}$ plasmática.

‡ O labetalol também é um potente antagonista α_1 -adrenérgico. Consultar o texto para uma descrição das atividades de cada isômero do labetalol.

FONTE: com base em dados de Drayer (1987), McDevitt (1987) e outras referências citadas no texto.

igual afinidade, carece de atividade simpaticomimética intrínseca e não bloqueia os receptores α -adrenérgicos.

Absorção, destino e excreção. O propranolol é altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após administração oral. Entretanto, grande parte do fármaco administrado é metabolizada pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação porta; em média, apenas cerca de 25% de uma dose alcançam a circulação sistêmica. Além disso, há grande variação interpessoal na depuração hepática pré-sistêmica do propranolol, contribuindo para a notável variabilidade de suas concentrações plasmáticas (cerca de 20 vezes) após administração oral do fármaco, bem como para a ampla faixa de doses em termos de eficácia clínica. Em outras palavras, uma desvantagem clínica do propranolol consiste na possível necessidade de múltiplos escalonamentos crescentes da dose com o decorrer do tempo. O grau de extração hepática do propranolol declina com o aumento da dose. A biodisponibilidade do propranolol pode ser aumentada pela ingestão concomitante de alimento, bem como durante sua administração a longo prazo.

O propranolol tem grande volume de distribuição (4 l/kg) e penetra facilmente no SNC. Cerca de 90% do fármaco na circulação estão ligados às proteínas plasmáticas. O propranolol é extensamente metabolizado e a maior parte dos metabólitos aparece na urina. O 4-hidroxiopropranolol é um produto do metabolismo hepático com certa atividade de antagonista β -adrenérgico.

A análise da distribuição do propranolol, de sua depuração hepática e sua atividade é complicada pela estereoespecificidade desses processos (Walle *et al.*, 1988). Os enantiômeros (–) do propranolol e de outros β -bloqueadores representam as formas ativas do fármaco. Esse enantiômero do propranolol parece ser depurado mais lentamente do organismo que o enantiômero inativo. A depuração do propranolol pode variar de acordo com o fluxo sanguíneo hepático e a presença de hepatopatia; além disso, pode mudar durante a administração de outros fármacos que afetam o metabolismo hepático. A monitoração das concentrações plasmáticas de propranolol tem pouca aplicação, visto que os parâmetros clínicos finais (redução da pressão arterial e da frequência cardíaca) são facilmente determinados. As relações entre as concentrações plasmáticas de propranolol e seus efeitos farmacodinâmicos são complexas; p. ex., apesar de sua meia-vida curta no plasma (cerca de 4 h), o efeito anti-hipertensivo é prolongado o suficiente para permitir a sua administração 2 \times /dia. Parte do enantiômero (–) do propranolol e de outros β -bloqueadores é captada nas terminações nervosas simpáticas e liberada com estimulação nervosa simpática (Walle *et al.*, 1988).

Foi desenvolvida uma formulação de liberação prolongada do propranolol para manter concentrações terapêuticas do fármaco no plasma durante um período de 24 h (Nace e Wood, 1987). A supressão da taquicardia induzida por exercício é mantida durante todo o intervalo entre as doses, podendo-se obter maior cumprimento do paciente ao tratamento.

Usos terapêuticos. No tratamento da hipertensão e da angina, a dose oral inicial de propranolol é geralmente de 40-80 mg/dia. A seguir, pode-se titular a dose até obter a resposta ótima. Para o tratamento da angina, pode-se aumentar a dose a intervalos de menos de uma semana, de acordo com as indicações clínicas. Na hipertensão, a resposta total da pressão arterial pode não aparecer durante várias semanas. Tipicamente, as doses são inferiores a 320 mg/dia. Se o propranolol for administrado 2 \times /dia para a hipertensão, é preciso medir a pressão arterial antes de uma dose para certificar-se de que a duração do efeito é suficientemente prolongada. A suficiência do bloqueio β -adrenérgico pode ser avaliada pela supressão da taquicardia induzida por exercício. O propranolol pode ser administrado por via intravenosa para o controle das arritmias potencialmente fatais ou a pacientes sob anestesia. Nessas circunstâncias, a dose habitual é de 1-3 mg, administrada lentamente (menos de 1 mg/min), com monitoração cuidadosa e freqüente da pressão arterial, do ECG e da função cardíaca. Se não for obtida uma resposta adequada, pode-se administrar uma segunda dose depois de vários minutos. Se a bradicardia for excessiva, deve-se administrar atropina para aumentar a frequência cardíaca. A mudança para a terapia oral deve ser efetuada o mais rápido possível.

Nadolol

O nadolol é um antagonista de ação longa, com igual afinidade pelos receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos. Carece de atividade estabilizadora da membrana e de atividade simpaticomimética intrínseca. Uma característica distintiva do nadolol consiste na sua meia-vida relativamente prolongada.

Absorção, destino e excreção. O nadolol é muito solúvel em água e sofre absorção incompleta no intestino. Sua biodisponibilidade é de cerca de 35% (Frishman, 1981). A variabilidade interpessoal é menor do que a do propranolol. A baixa solubilidade do nadolol na gordura pode resultar em menores concentrações do fármaco no cérebro, em comparação com antagonistas β -adrenérgicos de maior lipossolubilidade. Apesar das freqüentes sugestões segundo as quais a incidência de efeitos adversos do SNC é menor com antagonistas β -adrenérgicos hidrofílicos, dados obtidos de estudos clínicos controlados para corroborar essa hipótese são limitados. O nadolol é extensamente metabolizado e excretado, em grande parte, em sua forma inalterada na urina. A meia-vida plasmática do fármaco é de cerca de 20 h; por conseguinte, é geralmente administrado 1 \times /dia. O nadolol pode acumular-se em pacientes com insuficiência renal, de modo que a dose deve ser reduzida nessas situações.

Timolol

O timolol (*maleato de timolol*) é um potente antagonista β -adrenérgico não-subtipo-seletivo. Não exibe atividade simpaticomimética intrínseca, nem atividade estabilizadora da membrana.

Absorção, destino e excreção. O timolol é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e sujeito a metabolismo moderado de primeira passagem. É extensamente metabolizado pelo fígado e apenas pequena quantidade do fármaco inalterado aparece na urina. A meia-vida no plasma é de cerca de 4 horas. É interessante assinalar que a formulação oftalmológica do timolol, utilizada no tratamento do glaucoma, pode sofrer extensa absorção sistêmica (ver Cap. 66); podem ocorrer efeitos adversos em pacientes suscetíveis, como os que apresentam asma ou insuficiência cardíaca congestiva.

Pindolol

O pindolol é um antagonista β -adrenérgico não-subtipo-seletivo dotado de atividade simpaticomimética intrínseca, com baixa atividade de estabilização da membrana e lipossolubilidade moderada.

Apesar da disponibilidade de dados limitados, os β -bloqueadores com ligeira atividade agonista parcial podem induzir reduções menores na frequência cardíaca em repouso e na pressão arterial. Por conseguinte, esses fármacos podem ser preferidos como agentes anti-hipertensivos para pacientes com diminuição da reserva cardíaca e propensão à bradicardia. Entretanto, o significado clínico do agonismo parcial não foi minuciosamente demonstrado em estudos clínicos controlados, embora possa ser importante em determinados pacientes (Fitzgerald, 1993). Os agentes como o pindolol bloqueiam efetivamente os aumentos induzidos pelo exercício na frequência e no débito cardíacos.

Absorção, destino e excreção. O pindolol sofre absorção quase completa após administração oral e tem biodisponibilidade moderadamente alta, propriedades que tendem a minimizar a variação interpessoal nas concentrações plasmáticas do fármaco obtidas após sua administração oral. Cerca de 50% do pindolol são, em última análise, metabolizados no fígado. Os principais metabólitos consistem em derivados hidroxilados, que são subsequentemente conjugados com glicuronídeo ou com sulfato antes de sua excreção renal. O restante é excretado de modo inalterado na urina. A meia-vida plasmática do pindolol é de cerca de 4 h; a depuração apresenta-se reduzida em pacientes com insuficiência renal.

Labetalol

O labetalol (*cloridrato de labetalol*) é um representante de uma classe de fármacos que atua como antagonistas competitivos no nível dos receptores α_1 e β -adrenérgicos. O labetalol tem 2 centros ópticos e a formulação utilizada clinicamente contém quantidades iguais dos 4 diastereômeros (Gold *et al.*, 1982). As propriedades farmacológicas desse agente são complexas, visto que cada isômero exibe diferentes atividades relativas. As propriedades da mistura incluem bloqueio seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos (em comparação com o subtipo α_2), bloqueio dos receptores β_1 e β_2 , atividade agonista parcial no nível dos receptores β_2 e inibição da captação neuronal de norepinefrina (efeito semelhante ao da cocaína) (ver Cap. 6). A potência da mistura para bloqueio β -adrenérgico é 5-10 vezes maior do que aquela para bloqueio α -adrenérgico.

Os efeitos farmacológicos do labetalol tornaram-se mais claros desde a separação e a avaliação individual dos 4 isômeros. O isômero *R,R* é cerca de 4 vezes mais potente como antagonista β -adrenérgico que o labetalol racêmico, sendo responsável por grande parte do bloqueio β produzido pela mistura dos isômeros, embora não seja mais produzido como fármaco distinto (*dilevalol*). Como antagonista α_1 , esse isômero exibe uma potência 20% menor do que a mistura racêmica (Sybertz *et al.*, 1981; Gold *et al.*, 1982). O isômero *R,S* é quase desprovido de efeitos bloqueadores α e β -adrenérgicos. O isômero *S,R* quase não tem atividade bloqueadora β -adrenérgica, embora seja cerca de 5 vezes mais potente que o labetalol racêmico como bloqueador α_1 . O isômero *S,S* carece de atividade β -bloqueadora, e sua potência assemelha-se à do labetalol racêmico como antagonista dos receptores α_1 (Gold *et al.*, 1982). O isômero *R,R* exibe alguma atividade simpaticomimética intrínseca no nível dos receptores β_2 , o que pode contribuir para a vasodilatação (Baum *et al.*, 1981). O labetalol também pode exibir alguma capacidade vasodilatadora direta.

As ações do labetalol sobre os receptores α_1 e β -adrenérgicos contribuem para a queda da pressão arterial observada em pacientes com hipertensão. O bloqueio dos receptores α_1 causa relaxamento do músculo liso arterial e vasodilatação, particularmente na posição ortostática. O bloqueio β_1 também contribui para a queda da pressão arterial, em parte pelo bloqueio da estimulação simpática reflexa do coração. Além disso, a atividade simpaticomimética intrínseca do labetalol no nível dos receptores β_2 pode contribuir para a vasodilatação.

O labetalol está disponível na forma oral para tratamento da hipertensão crônica e na forma intravenosa para uso em emergência hipertensiva. O labetalol tem sido associado à ocorrência de lesão hepática num número limitado de pacientes (Clark *et al.*, 1990).

Absorção, destino e excreção. Embora o labetalol sofra absorção completa pelo intestino, ocorre extensa depuração durante sua primeira passagem. A biodisponibilidade, que é altamente variável, é de apenas cerca de 20-40% (McNeil e Louis, 1984). A biodisponibilidade pode aumentar com a ingestão de alimentos. O fármaco sofre rápido e extenso metabolismo no fígado por biotransformação oxidativa e glicuronidação; uma quantidade muito pequena do fármaco é encontrada em sua forma inalterada na urina. O metabolismo do labetalol é sensível a alterações do fluxo sanguíneo hepático. A meia-vida de eliminação do fármaco é de cerca de 8 horas. A meia-vida do isômero *R,R* do labetalol (*dilevalol*) é de cerca de 15 horas. O labetalol fornece um interessante exemplo de modelo farmacocinético-farmacodinâmico aplicado a um fármaco que consiste numa mistura racêmica de isômeros com diferentes cinética e ações farmacológicas (Donnelly e Macphie, 1991).

Carvedilol

O carvedilol é um antagonista dos receptores β não-subtipo-seletivo, que também atua como antagonista dos receptores α_1 (McTavish *et al.*, 1993; Dunn *et al.*, 1997; Frishman, 1998). É interessante assinalar que o carvedilol também exerce atividade antioxidante (Yue *et al.*, 1995; Tadolini e Franconi, 1998). A importância clínica dessa ação, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, não está bem definida.

Absorção, destino e excreção. O carvedilol tem uma biodisponibilidade de cerca de 25-35% em virtude de seu extenso metabolismo de primeira passagem. O carvedilol é eliminado por metabolismo hepático e sua meia-vida terminal é de 7-10 horas; todavia, a maior parte do fármaco é eliminada com meia-vida de cerca de 2 horas.

Usos terapêuticos. A dose inicial habitual de carvedilol no tratamento da hipertensão é de 6,25 mg 2 \times /dia; se for obtida uma resposta terapêutica adequada, pode-se aumentar progressivamente a dose com o decorrer do tempo, até atingir tipicamente uma dose máxima de 25 mg 2 \times /dia. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, a posologia deve ser muito mais cautelosa, devido à possibilidade de agravamento agudo da insuficiência cardíaca. Com frequência, a dose inicial é de 3,125 mg 2 \times /dia, com aumentos efetuados cautelosamente com o decorrer do tempo.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β_1 -SELETIVOS

Metoprolol

O metoprolol (*tartarato de metoprolol*) é um antagonista β_1 -adrenérgico seletivo, desprovido de atividade simpaticomimética intrínseca.

Absorção, destino e excreção. O metoprolol sofre absorção quase completa após administração oral, porém sua biodisponibilidade é relativamente baixa (cerca de 40%), devido ao metabolismo de primeira passagem. As concentrações plasmáticas do fármaco variam amplamente (até 17 vezes), talvez devido a diferenças geneticamente determinadas na taxa de metabolismo (Benfield *et al.*, 1986). O metoprolol sofre extenso metabolismo pelo sistema da monooxigenase hepática e apenas 10% do fármaco administrado são recuperados de modo inalterado na urina. A meia-vida do metoprolol é de 3-4 horas. Dispõe-se de uma formulação de liberação prolongada para administração 1 \times /dia (Plosker e Clissold, 1992).

Usos terapêuticos. Para o tratamento da hipertensão, a dose inicial habitual é de 100 mg/dia. O fármaco é algumas vezes eficaz quando admi-

nistrado 1 \times /dia, embora seja frequentemente utilizado em 2 doses fracionadas. Pode-se aumentar a dose a intervalos semanais até obter uma redução ótima da pressão arterial. Se o fármaco for administrado apenas 1 \times /dia, é importante confirmar que a pressão arterial esteja controlada durante todo o período de 24 horas. Em geral, o metoprolol é utilizado em 2 doses fracionadas no tratamento da angina estável. As formas posológicas convencionais do metoprolol foram extensamente estabelecidas para indicações na hipertensão e na cardiopatia isquêmica. A formulação de liberação prolongada, que proporciona taxas relativamente constantes de liberação do fármaco durante períodos de 24 h, pode ser administrada 1 \times /dia. Para o tratamento inicial de pacientes com infarto agudo do miocárdio, dispõe-se de uma formulação intravenosa de tartarato de metoprolol. Inicia-se a posologia oral tão logo a situação clínica o permitir. Em geral, o metoprolol está contra-indicado para o tratamento do infarto agudo do miocárdio em pacientes com frequência cardíaca inferior a 45 bpm, bloqueio cardíaco superior ao primeiro grau (intervalo PR $\geq 0,24$ s), pressão sistólica < 100 mmHg ou insuficiência cardíaca moderada a grave.

Atenolol

O *atenolol* é um antagonista β_1 -seletivo, desprovido de atividade simpaticomimética intrínseca (Wadworth *et al.*, 1991). O atenolol é muito hidrofílico e parece penetrar no cérebro apenas em grau limitado. Sua meia-vida é ligeiramente mais prolongada que a do metoprolol.

Absorção, destino e excreção. O atenolol sofre absorção incompleta (cerca de 50%), porém a maior parte da dose absorvida atinge a circulação sistêmica. Existe relativamente pouca variação interindividual nas concentrações plasmáticas de atenolol, e as concentrações máximas em diferentes pacientes só variam dentro de uma faixa de 4 vezes (Cruickshank, 1980). O fármaco é excretado em grande parte de modo inalterado na urina e a meia-vida de eliminação é de cerca de 5-8 horas. O atenolol acumula-se em pacientes com insuficiência renal, devendo-se proceder a um ajuste da dose em pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 35 mL/min.

Usos terapêuticos. A dose inicial de atenolol para o tratamento da hipertensão é habitualmente de 50 mg/dia, administrada em dose única. Se não for observada uma resposta terapêutica adequada no decorrer de várias semanas, pode-se aumentar a dose diária para 100 mg; é pouco provável que o uso de doses mais elevadas exerça qualquer efeito anti-hipertensivo mais pronunciado. Foi demonstrada a eficácia do atenolol em combinação com um diurético para pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada.

Esmolol

O *esmolol* (*cloridrato de esmolol*) é um antagonista β_1 -seletivo, com duração de ação muito curta, pouca ou nenhuma atividade simpaticomimética intrínseca e sem ação estabilizadora da membrana. O esmolol é administrado por via intravenosa e utilizado quando se deseja obter um bloqueio β de curta duração ou em pacientes gravemente enfermos, nos quais os efeitos adversos de bradicardia, insuficiência cardíaca ou hipotensão podem exigir rápida suspensão do fármaco.

Absorção, destino e excreção. O esmolol tem meia-vida de cerca de 8 min e volume de distribuição aparente de aproximadamente 2 l/kg. O fármaco, que contém uma ligação éster, sofre rápida hidrólise por esterases nos eritrócitos. A meia-vida do metabólito ácido carboxílico do esmolol é muito mais longa (4 h) e ocorre acúmulo do metabólito durante a infusão prolongada do fármaco (ver Benfield e Sorkin, 1987). Todavia, esse metabólito tem potência muito baixa como antagonista β -adrenérgico (1/500 da potência do esmolol; Reynolds *et al.*, 1986). É excretado na urina.

Tanto o início quanto o término do bloqueio β -adrenérgico com esmolol são rápidos; são observados efeitos hemodinâmicos máximos 6-10 min após a administração de uma dose de ataque e ocorre atenuação significativa do bloqueio β no decorrer de 20 min após a interrupção da infusão. O esmolol pode exercer notáveis efeitos hipotensores em indivíduos normais, embora o mecanismo desse efeito permaneça incerto (Reilly *et al.*, 1985).

Como o esmolol é utilizado em situações urgentes que exigem início imediato do bloqueio dos receptores β -adrenérgicos, administra-se tipicamente uma dose de ataque parcial, seguida de infusão contínua. Se não for observado um efeito terapêutico adequado em 5 min, repete-se a mesma dose de ataque, seguida de infusão de manutenção em maior velocidade. Esse processo, incluindo velocidades de infusão progressivamente maiores, pode

ser repetido até se obter o objetivo final desejado (p. ex., redução da frequência cardíaca ou da pressão arterial).

Acebutolol

O *acebutolol* (*cloridrato de acebutolol*) é um antagonista β_1 -adrenérgico seletivo, com alguma atividade simpaticomimética intrínseca.

Absorção, destino e excreção. O acebutolol é bem absorvido; todavia, é extensamente metabolizado a um metabólito ativo, o diacetolol, responsável pela maior parte da atividade do fármaco (Singh *et al.*, 1985). A meia-vida de eliminação do acebutolol é tipicamente de cerca de 3 h, enquanto a meia-vida do diacetolol é de 8-12 horas. O fármaco é excretado na urina.

Usos terapêuticos. A dose inicial de acebutolol na hipertensão é habitualmente de 400 mg/dia, podendo o fármaco ser administrado em dose única, embora possa ser necessário o uso de 2 doses fracionadas para o controle adequado da pressão arterial. Em geral, são obtidas respostas ótimas com doses de 400-800 mg/dia (faixa de 200-1.200 mg). Para o tratamento das arritmias ventriculares, o fármaco deve ser administrado 2 \times /dia.

OUTROS ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

Numerosos outros antagonistas β -adrenérgicos também foram sintetizados e avaliados em graus variáveis. O *bopindolol*, o *carteolol*, o *oxprenolol* e o *pembutolol* são bloqueadores β não-subtipo-seletivos, com atividade simpaticomimética intrínseca. O *medroxalol* e o *bucindolol* são bloqueadores β -adrenérgicos não-seletivos, que exibem atividade de bloqueio dos receptores α_1 (Rosendorff, 1993). O *levobunolol* e o *metipranolol* são antagonistas β não-subtipo-seletivos, utilizados como agentes tópicos no tratamento do glaucoma (Brooks e Gillies, 1992). O *bisoprolol* e o *nebivolol* são antagonistas β_1 -seletivos destituídos de atividade agonista parcial (Jamin *et al.*, 1994; Van de Water *et al.*, 1988). O *betaxolol*, um antagonista β_1 -seletivo, está disponível como preparação oftálmica para tratamento do glaucoma e como formulação oral para a hipertensão sistêmica. O betaxolol pode ter menos tendência a induzir broncoespasmo que as preparações oftálmicas dos bloqueadores β não-seletivos, timolol e levobunolol. De forma semelhante, foi sugerido que administração ocular de carteolol pode ter menos probabilidade de produzir efeitos sistêmicos em comparação com o timolol, possivelmente devido à sua atividade simpaticomimética intrínseca; todavia, é necessário efetuar uma cuidadosa monitoração (Chrisp e Sorkin, 1992). O *celiprolol* é um antagonista dos receptores adrenérgicos β_1 -seletivo, com ligeiro agonismo β_2 -seletivo e propriedades vasodilatadoras fracas cujo mecanismo permanece incerto (Milne e Buckley, 1991). O *sotalol* é um antagonista β não-seletivo desprovido de ação estabilizadora da membrana. Todavia, exerce ações antiarrítmicas independentes de sua capacidade de bloquear os receptores β -adrenérgicos (Fitton e Sorkin, 1993; ver Cap. 35). A *propafenona* é um bloqueador dos canais de Na^+ , que também atua como antagonista dos receptores β -adrenérgicos (Bryson *et al.*, 1993).

EFEITOS ADVERSOS E PRECAUÇÕES

Os efeitos adversos mais comuns dos antagonistas β -adrenérgicos surgem como consequência farmacológica do bloqueio dos receptores β ; os efeitos adversos graves não-relacionados com o bloqueio dos receptores β são raros.

Sistema cardiovascular. Os antagonistas β -adrenérgicos podem induzir insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, visto que o sistema nervoso simpático proporciona um notável apoio para o desempenho cardíaco em muitos indivíduos com comprometimento da função do miocárdio. Por conseguinte, o bloqueio β -adrenérgico pode causar insuficiência cardíaca ou, na sua presença, exacerbá-la em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, infarto agudo do miocárdio ou cardiomegalia. Não se sabe se os antagonistas β -adrenérgicos com atividade simpaticomimética intrínseca ou propriedades vasodilatadoras periféricas são mais seguros nessas situações. Todavia, atualmente há evidências convincentes de que a administração crônica de antagonistas β -adrenérgicos é eficaz para prolongar a vida na terapia da insuficiência cardíaca de pacientes selecionados (ver adiante; ver também Cap. 34).

A bradicardia é uma resposta normal ao bloqueio β -adrenérgico; todavia, em pacientes com defeitos de condução atrioventricular parciais ou completos, os antagonistas β -adrenérgicos podem causar bradiarritmias potencialmente fatais. É necessário ter muita cautela em pacientes em uso de outros fármacos, como verapamil ou vários antiarrítmicos, que podem comprometer a função do nodo sinusal ou a condução AV.

Alguns pacientes queixam-se de membros frios enquanto tomam antagonistas β -adrenérgicos. Os sintomas de doença vascular periférica podem agravar-se, embora essa situação seja incomum (Lepäntalo, 1985), ou pode-se verificar o desenvolvimento do fenômeno de Raynaud. O risco de agravamento da claudicação intermitente é provavelmente muito pequeno com essa classe de fármacos e os benefícios clínicos dos antagonistas β -adrenérgicos em pacientes com doença vascular periférica e coronariopatia coexistente podem ser muito importantes.

A interrupção abrupta de antagonistas β -adrenérgicos após tratamento prolongado pode exacerbar a angina e aumentar o risco de morte súbita. O mecanismo subjacente ainda não está bem esclarecido, porém sabe-se que existe uma sensibilidade aumentada aos agonistas β -adrenérgicos em pacientes submetidos a tratamento prolongado com determinados antagonistas β -adrenérgicos após retirada abrupta do bloqueador. Por exemplo, as respostas cronotrópicas ao isoproterenol são atenuadas em pacientes que recebem antagonistas β -adrenérgicos; todavia, a suspensão abrupta do propranolol resulta em maior sensibilidade ao isoproterenol. Esse aumento de sensibilidade torna-se evidente dentro de vários dias após a interrupção do propranolol e pode persistir durante pelo menos uma semana (Nattel *et al.*, 1979). Essa sensibilidade exacerbada pode ser atenuada ao reduzir gradualmente a dose do bloqueador β durante várias semanas antes de sua interrupção (Rangno *et al.*, 1982). A hipersensibilidade ao isoproterenol também foi observada após suspensão abrupta do metoprolol, mas não do pindolol (Rangno e Langlois, 1982). A concentração de receptores β -adrenérgicos nos linfócitos circulantes aumenta em indivíduos que receberam propranolol durante longos períodos; o pindolol tem o efeito oposto (Hedberg *et al.*, 1986). Desconhece-se qualquer estratégia ótima para a interrupção dos bloqueadores β , mas é prudente diminuir gradualmente a dose e limitar o exercício durante esse período.

Função pulmonar. Um dos principais efeitos adversos dos antagonistas β -adrenérgicos é causado pelo bloqueio dos receptores β_2 no músculo liso brônquico. Esses receptores são particularmente importantes para promover broncodilatação em pacientes com doença broncopulmonar e, nesses pacientes, os bloqueadores β podem provocar um aumento potencialmente fatal na resistência das vias respiratórias. Os fármacos com seletividade pelos receptores β_1 ou aqueles que apresentam atividade simpaticomimética intrínseca no nível dos receptores β_2 podem ter menos tendência a induzir broncospasmo. Como a seletividade dos bloqueadores β atuais pelos receptores β_1 -adrenérgicos é moderada, esses fármacos devem ser evitados, sempre que possível, em pacientes com asma. Contudo, em alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, a vantagem potencial do uso de antagonistas dos receptores β após infarto do miocárdio pode superar o risco de agravamento da função pulmonar (Gottlieb *et al.*, 1998).

Sistema nervoso central. Os efeitos adversos dos antagonistas β -adrenérgicos relacionados com o SNC podem incluir fadiga, distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos) e depressão. A associação previamente atribuída entre esses fármacos e a depressão (Thiessen *et al.*, 1990) pode não ser corroborada pelos estudos clínicos mais recentes (Gerstman *et al.*, 1996; Ried *et al.*, 1998). O interesse tem sido focado na relação entre a incidência dos efeitos adversos dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos e sua lipofilia; todavia, não foi obtida qualquer correlação bem definida (Drayer, 1987; Gengo *et al.*, 1987).

Metabolismo. Conforme descrito anteriormente, o bloqueio β -adrenérgico pode comprometer o reconhecimento da hipoglicemia pelo paciente; além disso, pode retardar a recuperação da hipoglicemia induzida por insulina. Os antagonistas β -adrenérgicos devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com diabetes, sujeitos a reações hipoglicêmicas, em que pode ser preferível o uso de agentes β_1 -seletivos. Os benefícios dos antagonistas dos receptores β no diabetes tipo I com infarto do miocárdio podem superar os riscos em pacientes selecionados (Gottlieb *et al.*, 1998).

Efeitos diversos. A incidência de disfunção sexual em homens com hipertensão, que são tratados com antagonistas β -adrenérgicos, não está claramente definida. Embora a experiência com o uso de antagonistas β -adrenérgicos durante a gravidez esteja aumentando, as informações sobre a segurança desses fármacos durante a gravidez ainda são limitadas (ver Widerhorn *et al.*, 1987).

Dose excessiva. As manifestações de intoxicação por antagonistas β -adrenérgicos dependem das propriedades farmacológicas do agente ingerido, particularmente de sua β_1 -seletividade, atividade simpaticomimética intrínseca e propriedades de estabilização da membrana (ver Frishman *et al.*, 1984). As manifestações comuns de dosagem excessiva consistem em hipotensão, bradicardia, prolongamento do tempo de condução AV e alargamento dos complexos QRS. Podem ocorrer convulsões e/ou depressão. Hipoglicemia é rara e broncospasmo é incomum na ausência de doença pulmonar. A bradicardia significativa deve ser tratada inicialmente com atropina; todavia, costuma ser necessário um marca-passo cardíaco. Pode ser necessária a administração de grandes doses de isoproterenol ou de agonista α -adrenérgico para o tratamento da hipotensão. O glucagon exerce efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos sobre o coração, que independem das interações com os receptores β -adrenérgicos, de modo que o fármaco tem sido útil em alguns pacientes.

Interações farmacológicas. Foram observadas interações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas entre bloqueadores β -adrenérgicos e outros fármacos. Os sais de alumínio, a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos bloqueadores β . Certos fármacos, como fenitoína, rifampicina e fenobarbital, bem como o fumo de cigarros, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem diminuir as concentrações plasmáticas de antagonistas β -adrenérgicos que são extensamente metabolizados (p. ex., propranolol). A cimetidina e a hidralazina podem aumentar a biodisponibilidade de agentes como o propranolol e o metoprolol, afetando o fluxo sanguíneo hepático. Os antagonistas β -adrenérgicos podem comprometer a depuração da lidocaína.

Outras interações medicamentosas têm explicações farmacodinâmicas. Assim, por exemplo, os antagonistas β -adrenérgicos e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} exercem efeitos aditivos sobre o sistema de condução cardíaca. Com frequência, procura-se obter um efeito aditivo sobre a pressão arterial com bloqueadores β e outros agentes anti-hipertensivos. Entretanto, os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas β -adrenérgicos podem ser antagonizados pela indometacina e por outros anti-inflamatórios não-esteróides (ver Cap. 27).

USOS TERAPÊUTICOS

Doenças cardiovasculares

Os antagonistas β -adrenérgicos são extensamente utilizados no tratamento da hipertensão (ver Cap. 33), da angina e das síndromes coronarianas agudas (ver Cap. 32), bem como da insuficiência cardíaca congestiva (ver Cap. 34). Esses fármacos também são utilizados com frequência no tratamento das arritmias supraventriculares e ventriculares (ver Cap. 35).

Infarto do miocárdio. Tem havido muito interesse no uso de antagonistas β -adrenérgicos no tratamento do infarto agudo do miocárdio e na prevenção de recidivas em pacientes que sobreviveram ao primeiro ataque. Numerosos estudos clínicos mostraram que a administração de antagonistas β -adrenérgicos durante as fases iniciais do infarto agudo do miocárdio e a sua manutenção a longo prazo podem reduzir a taxa de mortalidade em cerca de 25% (Freemantle *et al.*, 1999). O mecanismo preciso envolvido permanece

desconhecido, mas os efeitos favoráveis dos antagonistas β -adrenérgicos podem decorrer da menor demanda de oxigênio do miocárdio, da redistribuição do fluxo sanguíneo miocárdico e de suas ações antiarrítmicas. Os benefícios provavelmente são muito menores se os antagonistas dos receptores β forem administrados apenas durante um curto período. Em estudos de prevenção secundária, os dados favoráveis e mais extensos de estudos clínicos tratam do propranolol, do metoprolol e do timolol. Apesar desses benefícios, muitos pacientes com infarto do miocárdio não recebem antagonista dos receptores β .

Insuficiência cardíaca congestiva. Uma observação clínica comum consiste no fato de que a administração aguda de antagonistas β -adrenérgicos pode agravar acentuadamente a insuficiência cardíaca congestiva ou até mesmo precipitá-la em pacientes compensados com múltiplas formas de cardiopatia, como miocardiopatia isquêmica ou congestiva. Por conseguinte, a hipótese segundo a qual os antagonistas β -adrenérgicos poderiam ser eficazes no tratamento a longo prazo da insuficiência cardíaca originalmente não pareceu apropriada para muitos médicos. Entretanto, após a conclusão de vários estudos clínicos controlados, randomizados e bem planejados, ficou evidente que alguns desses fármacos são benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada (Packer, 1998; Krum, 1999; e Teerlink e Massie, 1999; *ver também* Cap. 34). Considerando-se a história dos avanços terapêuticos no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, é interessante observar como uma classe de fármacos passou de uma categoria de contra-indicação absoluta para uma posição de quase padrão na assistência moderna em muitas situações clínicas.

Foram observadas alterações da responsividade cardíaca às catecolaminas na insuficiência cardíaca. Uma observação consistente reside no aumento da atividade do sistema nervoso simpático em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Bristow, 1993). Em vários modelos animais, foi constatada a cardiotoxicidade de infusões de agonistas β -adrenérgicos. Além disso, a hiperexpressão de receptores β -adrenérgicos em camundongos resulta em miocardiopatia dilatada (Engelhardt *et al.*, 1999). Ocorrem diversas alterações na sinalização dos receptores β -adrenérgicos no miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca, bem como na variedade de modelos animais (Post *et al.*, 1999). Foi constatada consistentemente uma redução no número e no funcionamento dos receptores β_1 -adrenérgicos na insuficiência cardíaca, com consequente atenuação da estimulação das respostas inotrópicas positivas mediada por receptores β -adrenérgicos no coração em falência. Essas alterações podem ser causadas, em parte, pela expressão aumentada da cinase-1 do receptor β -adrenérgico (β ARK-1, GRK2) (Lefkowitz *et al.*, 2000; *ver também* Cap. 6).

A constatação de que a expressão dos receptores β é relativamente mantida nessas situações de insuficiência cardíaca tem interesse potencial. Apesar de os receptores β_1 e β_2 ativarem a adenililciclase via G_s , existem evidências sugerindo que os receptores β_2 -adrenérgicos estimulam G_i ; essa capacidade de ativar a G_i pode atenuar as respostas contráteis à ativação dos receptores β_2 e também resultar em ativação de outras vias efetoras distalmente a G_i (Lefkowitz *et al.*, 2000). A hiperexpressão dos receptores β_2 no coração de camundongo pode estar associada a um aumento da força cardíaca, sem desenvolvimento de miocardiopatia (Liggett *et al.*, 2000).

O(s) mecanismo(s) utilizado(s) pelos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos na diminuição da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva permanece(m) incerto(s). Isso talvez não seja surpreendente, visto que o mecanismo pelo qual essa classe de fármacos reduz a pressão arterial em pacientes com hipertensão ainda não foi estabelecido, apesar de anos de investigação (*ver* Cap. 33). Foram formuladas diversas hipóteses, e todas elas necessitam de maior avaliação experimental. Isso constitui muito mais que uma tarefa acadêmica; a compreensão mais profunda das vias envolvidas poderá levar à seleção dos fármacos disponíveis mais apropriados, bem como ao desenvolvimento de novos compostos com propriedades especialmente desejáveis. As diferenças potenciais entre a função dos receptores β_1 e a dos receptores β_2 na insuficiência cardíaca constituem um exemplo da complexidade da farmacologia adrenérgica nessa síndrome.

Foi sugerida a atuação de diversos mecanismos nos efeitos benéficos dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos na insuficiência cardíaca. Como

os efeitos excessivos das catecolaminas podem ser tóxicos para o coração, especialmente pela ativação dos receptores β_1 , a inibição da via pode ser útil para preservar a função miocárdica. Além disso, o antagonismo dos receptores β no coração pode atenuar a remodelagem cardíaca, o que normalmente pode ter efeitos deletérios sobre a função cardíaca. É interessante observar que a variação dos receptores β pode promover a morte das células cardíacas pelo processo de apoptose (Singh *et al.*, 2000). Além disso, as propriedades de certos antagonistas dos receptores β que decorrem de outras propriedades não-relacionadas desses fármacos podem ser potencialmente importantes. Por exemplo, as reduções da pós-carga mediadas por antagonismo α_1 -adrenérgico por meio de determinados fármacos, como o carvedilol, podem ser relevantes. A importância potencial do papel das propriedades antioxidantes do carvedilol em seus efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca não está bem estabelecido (Ma *et al.*, 1996).

Estudos envolvendo numerosos pacientes demonstraram que determinados antagonistas dos receptores β podem melhorar a função do miocárdio e prolongar a vida de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada. Dispõe-se de dados obtidos de estudos clínicos randomizados para vários fármacos dessa classe. É importante frisar que os efeitos benéficos observados na insuficiência cardíaca congestiva podem não ser partilhados por todos os antagonistas dos receptores β . Dispõe-se de uma extensa experiência favorável com o metoprolol. Foi também demonstrado que o antagonista seletivo dos receptores de subtipo β_1 , bisoprolol, prolonga a vida de pacientes com insuficiência cardíaca moderada (Teerling e Massie, 1999). O carvedilol tem efeitos favoráveis em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O *bucindolol* provavelmente melhora a função cardíaca em pacientes portadores de insuficiência cardíaca; todavia, os resultados de um estudo [β -blocker Estimation of Survival Trial (BEST)] de seus efeitos potenciais sobre a taxa de mortalidade ainda não estão disponíveis.

Devido a uma real possibilidade de agravamento agudo da função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, é necessário um médico experiente, bem como muita cautela na instituição de uma terapia com antagonista dos receptores β nesses pacientes. Conforme previsto, o início do tratamento com doses muito baixas do fármaco e aumento progressivo das doses lentamente com o decorrer do tempo, dependendo da resposta de cada paciente, são de suma importância para o uso seguro desses fármacos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Outras doenças cardiovasculares. Os antagonistas β -adrenérgicos, em particular o propranolol, são utilizados no tratamento da miocardiopatia obstrutiva hipertrofica. O propranolol mostra-se útil para aliviar a angina, as palpitações e a síncope em pacientes com esse distúrbio. Sua eficácia provavelmente está relacionada com um alívio parcial do gradiente de pressão ao longo do trato de saída. Os bloqueadores β também podem atenuar a miocardiopatia induzida por catecolaminas no feocromocitoma (Rosenbaum *et al.*, 1987).

Os antagonistas β -adrenérgicos são utilizados no tratamento das arritmias em pacientes com prolapso da valva mitral, bem como para combater arritmias em pacientes portadores de feocromocitoma (*ver também* Cap. 35). Entretanto, é muito importante iniciar o tratamento com um antagonista dos receptores α antes da administração do antagonista dos receptores β . Caso contrário, pode ocorrer exacerbação da hipertensão, devido à perda da vasodilatação mediada pelos receptores β_2 .

Os bloqueadores β são frequentemente utilizados no tratamento clínico do aneurisma aórtico dissecante agudo; sua utilidade provém da redução da força de contração do miocárdio e da taxa de desenvolvimento dessa força. O nitroprussiato constitui uma alternativa; entretanto, quando administrado na ausência de bloqueio β -adrenérgico, provoca taquicardia indesejável. Os pacientes com síndrome de Marfan podem desenvolver progressivamente dilatação da aorta, podendo resultar em dissecação e regurgitação aórtica, causa importante de redução da expectativa de vida nesses pacientes. Há evidências sugerindo que o tratamento crônico com propranolol pode ser eficaz para reduzir a progressão da dilatação aórtica e suas complicações em pacientes com síndrome de Marfan (Shores *et al.*, 1994).

Outras aplicações

Muitos dos sinais e sintomas do hipertireoidismo lembram as manifestações da atividade aumentada do sistema nervoso simpático. Com efeito, o excesso de hormônio tireoideo aumenta a expressão dos receptores β -adrenérgicos em alguns tipos de células. Os antagonistas β -adrenérgicos controlam muitos dos sinais e sintomas cardiovasculares do hipertireoidismo e mostram-se úteis como adjuvantes da terapia mais definitiva (Geffner e Hershman, 1992). Além disso, o propranolol inibe a conversão periférica da tiroxina em triiodotironina, efeito que pode ser independente do bloqueio dos receptores β . Todavia, aconselha-se ter muita cautela no tratamento de pacientes com cardiomegalia, uma vez que a administração de bloqueadores β -adrenérgicos pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva (ver no Cap. 57 uma discussão mais pormenorizada do tratamento do hipertireoidismo).

O propranolol, o timolol e o metoprolol mostram-se eficazes na profilaxia da enxaqueca (Tfelt-Hansen, 1986); todavia, desconhece-se o mecanismo desse efeito e esses fármacos não são úteis no tratamento das crises agudas de enxaqueca.

O propranolol e outros bloqueadores β mostram-se eficazes no controle dos sintomas agudos de pânico em indivíduos que precisam atuar em público ou em outras situações que provocam ansiedade (Lader, 1988). Por conseguinte, a administração profilática do fármaco pode acalmar oradores e também é possível uma melhora no desempenho de músicos (Brantigan *et al.*, 1982). Ocorre redução da taquicardia, dos tremores musculares e de outros sinais de aumento da atividade simpática. O propranolol também pode ser útil no tratamento do tremor essencial.

Os antagonistas β -adrenérgicos diminuem a pressão intra-ocular, provavelmente ao diminuir a taxa de produção de humor aquoso pelo corpo ciliar. A administração tópica de bloqueadores β para o tratamento do glaucoma é discutida no Cap. 66. Os bloqueadores β de uso tópico são geralmente bem tolerados; todavia, sofrem absorção sistêmica, podendo resultar em efeitos adversos cardiovasculares e pulmonares em pacientes suscetíveis. Por conseguinte, os agentes devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com glaucoma, que correm risco de apresentar os efeitos adversos sistêmicos dos antagonistas dos receptores β . Nesses casos, pode ser preferível o uso de um agente β_1 -seletivo, como o betaxolol.

Os bloqueadores β podem ter algum valor no tratamento de pacientes que estão interrompendo o consumo de álcool ou daqueles que apresentam acatisia. O propranolol e o nadolol são eficazes na prevenção primária de sangramento de varizes em pacientes com hipertensão porta, causada por cirrose hepática (Villanueva *et al.*, 1996; Bosch, 1998). O mononitrato de isossorbida pode intensificar a queda da pressão porta observada em alguns pacientes tratados com antagonistas dos receptores β , fármacos que também podem ser benéficos para reduzir o risco de sangramento recorrente de varizes.

Seleção do antagonista β -adrenérgico

Os vários antagonistas β -adrenérgicos utilizados no tratamento da hipertensão e da angina parecem exibir eficácia semelhante. A seleção do fármaco mais apropriado para determinado paciente deve basear-se em diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os fármacos, no seu custo e na presença de problemas clínicos associados. No caso de algumas doenças (p. ex., infarto do miocárdio, enxaqueca, cirrose com varizes, insuficiência cardíaca congestiva), não se deve pressupor que todos os membros dessa classe de fármacos podem ser utilizados de modo intercambiável, devendo-se escolher o fármaco apropriado entre os que apresentam eficácia documentada para a doença em questão. Os antagonistas β_1 -seletivos são preferíveis para pacientes com broncoespasmo, diabetes, doença vascular periférica ou fenômeno de Raynaud. Embora não se tenha estabelecido claramente qualquer vantagem clínica para os antagonistas β -adrenérgicos com atividade simpaticomimética intrínseca, esses fármacos podem ser preferíveis para pacientes com bradicardia. Além disso, os antagonistas β -adrenérgicos que causam dilatação da vasculatura periférica por bloqueio α_1 -adrenérgico, agonismo parcial seletivo dos receptores β_2 ou algum outro mecanismo podem ser potencialmente vantajosos em pacientes com hipertensão, doença arterial periférica oclusiva ou insuficiência cardíaca congestiva.

PERSPECTIVAS

Apesar do grande número de fármacos disponíveis que modificam as respostas simpáticas e sua aplicação em numerosas áreas da terapia, continua havendo considerável interesse no desenvolvimento de novos compostos para aplicações tanto experimentais quanto clínicas. As informações relativas aos papéis fisiológicos desempenhados pelos vários subtipos das principais classes de receptores adrenérgicos em diferentes sistemas orgânicos não acompanharam o ritmo dos conhecimentos sobre a expressão desses subtipos adquiridos por meio de técnicas de biologia molecular. Consequentemente, a rigorosa demonstração da existência desses subtipos como produtos gênicos distintos oferece aos químicos farmacêuticos a ambicionada possibilidade de desenvolver novos fármacos capazes de atuar sobre subtipos específicos de receptores em determinados órgãos ou regiões do SNC. Essa maior especificidade pode permitir a criação de novas ações terapêuticas e melhorar os perfis de segurança. A indústria farmacêutica descobriu e desenvolveu, num ritmo incessante, uma ampla variedade de fármacos que ativam ou inibem os receptores adrenérgicos. A caracterização do significado clínico potencial das diferenças farmacológicas entre os numerosos fármacos já disponíveis continua sendo um grande desafio. Além disso, as descobertas sobre a heterogeneidade dos subtipos de receptores em nível molecular dão ensejo a numerosas oportunidades para o desenvolvimento de novos compostos com especificidade para determinado subtipo. Além disso, as recentes descobertas de polimorfismos entre alguns receptores adrenérgicos, como p. ex. o receptor β_2 , podem levar a prever a responsividade potencial dos pacientes, como aqueles com asma, a diferentes abordagens terapêuticas.

Surgiu considerável interesse na possível utilidade de novos agonistas dos receptores β_3 -adrenérgicos na mobilização da gordura ou no aumento do consumo de energia (Weyer *et al.*, 1999) em indivíduos obesos. Contudo, as implicações farmacológicas e clínicas dessa abordagem ainda não foram demonstradas. Todavia, há evidências crescentes sugerindo que os polimorfismos envolvendo o gene do receptor β_3 possam contribuir para a obesidade ou para o diabetes tipo II (Arner, 1995).

Existem inúmeros antagonistas β -adrenérgicos, com uma extensão de seletividades pelos receptores β_1 , lipofilia, duração de ação, agonismo parcial no nível dos receptores β_1 ou β_2 e capacidade de bloquear os receptores α_1 -adrenérgicos, além de atividade vasodilatadora independente dos receptores adrenérgicos. De modo geral, ainda não foi estabelecida claramente uma comparação clínica entre esses fármacos quanto aos efeitos adversos e eficácia, aspecto que pode ter relevância particular na terapia da insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, essas múltiplas ações de um único fármaco não devem necessariamente estar associadas a um aumento da eficácia clínica, visto que existe considerável variabilidade interindividual nas ações desses fármacos. Apesar da possibilidade de desenvolver outros antagonistas β -adrenérgicos com novas propriedades, há uma considerável necessidade de investigações clínicas rigorosas para estabelecer as vantagens (se existirem) de alguns desses fármacos recém-desenvolvidos em diversas situações clínicas, como coronariopatia, infarto do miocárdio, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Por exemplo, o carvedilol, um antagonista dos receptores β vasodilatador com atividade antioxidante, diminui a taxa de mortalidade em pacientes que recebem tratamento padrão para a insuficiência cardíaca congestiva. A compreensão dos mecanismos responsáveis pela redução da taxa de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva quando tratados com antagonistas dos receptores β -adrenérgicos pode levar ao desenvolvimento de novos compostos com propriedades especialmente desejáveis.

A popularidade dos antagonistas α_1 -adrenérgicos está crescendo no tratamento da HPB; todavia, é necessário examinar cuidadosamente a eficácia e os efeitos adversos dos vários fármacos disponí-

veis. Tal situação é particularmente complexa, visto que os receptores α_1 fora da próstata, possivelmente nos neurônios, podem estar envolvidos na mediação dos sintomas desagradáveis da HPB. A realidade das vantagens teóricas dos antagonistas α_1 -adrenérgicos na hipertensão em termos de seus efeitos favoráveis sobre os lipídios plasmáticos e a tolerância à glicose requer uma avaliação com parâmetros finais clinicamente significativos, como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. A recente observação de que a insuficiência cardíaca congestiva pode desenvolver-se mais comumente com o uso da doxazosina que com um diurético no tratamento da hipertensão com um único fármaco complica esse cenário. O recente reconhecimento de vários subtipos de receptores α_1 proporciona uma oportunidade para o desenvolvimento de novos compostos com especificidade potencial para os receptores α -adrenérgicos

expressos no músculo liso vascular ou prostático, p. ex. A importância clínica potencial dos agonistas inversos no nível dos subtipos dos receptores α_1 ainda não foi estabelecida, mas pode ser potencialmente significativa (Rossier *et al.*, 1999).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos, como a clonidina, têm sido utilizados principalmente no tratamento da hipertensão. Todavia, o reconhecimento cada vez maior dos papéis fisiológicos desempenhados por subtipos específicos dos receptores α_2 é promissor para o desenvolvimento de agonistas α_2 cada vez mais seletivos (Link *et al.*, 1996), como a dexmedetomidina, podendo resultar em melhora dos perfis de segurança e eficácia para indicação na anestesia e no controle da dor (*ver também* Cap. 14). Além disso, os agonistas α_2 mostram-se promissores no tratamento experimental da isquemia cerebral e miocárdica.

BIBLIOGRAFIA

- Allwood, M.J., Cobbold, A.F., and Ginsberg, J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline, and dopamine. *Br. Med. Bull.*, **1963**, 19:132-136.
- Andersson, K.E., and Bende, M. Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **1984**, 93:179-182.
- Barger, G., and Dale, H.H. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. Physiol. (Lond.)*, **1910**, 41:19-59.
- Baum, T., Watkins, R.W., Sybertz, E.J., Vemulapalli, S., Pula, K.K., Eynon, E., Nelson, S., Vliet, G.V., Glennon, J., and Moran, R.M. Antihypertensive and hemodynamic actions of SCH 19927, the *R,R*-isomer and labetalol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1981**, 218:444-452.
- Becker, A.J., Stief, C.G., Machtens, S., Schultheiss, D., Hartmann, U., Truss, M.C., and Jonas, U. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J. Urol.*, **1998**, 159:1214-1216.
- Bertler, A., Carlsson, A., and Rosengren, E. Release by reserpine of catecholamines from rabbit hearts. *Naturwissenschaften*, **1956**, 43:521.
- Black, J.W., and Stephenson, J.S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound. *Lancet*, **1962**, 2:311-314.
- Boutros, A.R., Bravo, E.L., Zanettin, G., and Straffon, R.A. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Clev. Clin. J. Med.*, **1990**, 57:613-617.
- Brantigan, C.O., Brantigan, T.A., and Joseph, N. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *Am. J. Med.*, **1982**, 72:88-94.
- Bravo, E.L., Tarazi, R.C., Fouad, R.M., Vidt, D.G., and Gifford, R.W., Jr. Clonidine-suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.*, **1981**, 305:623-626.
- Breslin, D., Fields, D.W., Chou, T.C., Marion, D.N., Kane, M., Vaughan, E.D., Jr., and Felsen, D. Medical management of benign prostatic hyperplasia: a canine model comparing the in vivo efficacy of alpha-1 adrenergic antagonists in the prostate. *J. Urol.*, **1993**, 149:395-399.
- Brown, M.J., Brown, D.C., and Murphy, M.B. Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. *N. Engl. J. Med.*, **1983**, 309:1414-1419.
- Burn, J.H., and Rand, M.J. The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. *J. Physiol. (Lond.)*, **1958**, 144:314-336.
- Caine, M., Perlberg, S., and Shapiro, A. Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction: review of 200 cases. *Urology*, **1981**, 17:542-546.
- The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N. Engl. J. Med.*, **1992**, 327:308-312.
- Carliner, N.H., Denune, D.P., Finch, C.S., Jr., and Goldberg, L.I. Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *JAMA*, **1974**, 227:308-309.
- Carr, D.B., Clark, A.L., Kernek, K., and Spinnato, J.A. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1999**, 181:822-827.
- Chang, E.B., Fedorak, R.N., and Field, M. Experimental diabetic diarrhea in rats. Intestinal mucosal denervation hypersensitivity and treatment with clonidine. *Gastroenterology*, **1986**, 91:564-569.
- Chapleau, M.W., Cunningham, J.T., Sullivan, M.J., Wachtel, R.E., and Abboud, F.M. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. *Hypertension*, **1995**, 26:341-347.
- Chidiac, P., Hebert, T.E., Valiquette, M., Dennis, M., and Bouvier, M. Inverse agonist activity of beta-adrenergic antagonists. *Mol. Pharmacol.*, **1994**, 45:490-499.
- Clark, J.A., Zimmerman, H.J., and Tanner, L.A. Labetalol hepatotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, **1990**, 113:210-213.
- Clark, J.T., Smith, E.R., and Davidson, J.M. Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science*, **1984**, 225:847-849.
- Cohn, J.N., Archibald, D.G., Ziesche, S., Franciosa, J.A., Harston, W.E., Tristani, F.E., Dunkman, W.B., Jacobs, W., Francis, G.S., Flohr, K.H., Goldman, S., Cobb, F.R., Shah, P.M., Saunders, R., Fletcher, R.D., Loeb, H.S., Hughes, V.C., and Baker, B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.*, **1986**, 314:1547-1552.
- Cole, P., Haight, J.S., Cooper, P.W., and Kassel, E.E. A computed tomographic study of nasal mucosa: effects of vasoactive substances. *J. Otolaryngol.*, **1983**, 12:58-60.
- DeBernardis, J.F., Winn, M., Kerkman, D.J., Kyncl, J.J., Buckner, S., and Horrom, B. A new nasal decongestant, A-57219: a comparison with oxymetazoline. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1987**, 39:760-763.
- Emorine, L.J., Marullo, S., Briand-Sutren, M.M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutchko, C., and Strosberg, D. Molecular characterization of the human β_3 -adrenergic receptor. *Science*, **1989**, 245:1118-1121.
- Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., and Lohse, M.J. Progressive hypertrophy and heart failure in beta₁-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, 96:7059-7064.
- Faure, C., Pimoule, C., Vallancien, G., Langer, S.Z., and Graham, D. Identification of α_1 -adrenoceptor subtypes in the human prostate. *Life Sci.*, **1994**, 54:1595-1605.
- Fedorak, R.N., Field, M., and Chang, E.B. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann. Intern. Med.*, **1985**, 102:197-199.
- Flacke, J.W., Bloor, B.C., Flacke, W.E., Wong, D., Dazza, S., Stead, S.W., and Laks, H. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, **1987**, 67:11-19.
- Foglar, R., Shibata, K., Horie, K., Hirasawa, A., and Tsujimoto, G. Use of recombinant alpha₁-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur. J. Pharmacol.*, **1995**, 288:201-207.
- Forray, C., Bard, J.A., Wetzel, J.M., Chiu, G., Shapiro, E., Tang, R., Lepor, H., Hartig, P.R., Weinshank, R.L., Branchek, T.A., and Gluchowski, C. The α_1 -adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human alpha 1c subtype. *Mol. Pharmacol.*, **1994**, 45:703-708.
- Fouad-Tarazi, F.M., Okabe, M., and Goren, H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am. J. Med.*, **1995**, 99:604-610.
- Garcia-Sainz, J.A., Villalobos-Molina, R., Corvera, S., Huerta-Bahena, J., Tsujimoto, G., and Hoffman, B.B. Differential effects of adrenergic agonists and phorbol esters on the α_1 -adrenoceptors of hepatocytes and aorta. *Eur. J. Pharmacol.*, **1985**, 112:393-397.

- Gavin, K.T., Colgan, M.P., Moore, D., Shanik, G., and Docherty, J.R. Alpha 2C-adrenoceptors mediate contractile responses to noradrenaline in the human saphenous vein. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1997**, 355:406-411.
- Gengo, F.M., Huntoon, L., and McHugh, W.B. Lipid-soluble and water-soluble beta-blockers. Comparison of the central nervous system depressant effect. *Arch. Intern. Med.*, **1987**, 147:39-43.
- Glassman, A.H., Stetner, F., Walsh, B.T., Raizman, P.S., Fleiss, J.L., Cooper, T.B., and Covey, L.S. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA*, **1988**, 259:2863-2866.
- Gold, E.H., Chang, W., Cohen, M., Baum, T., Ehrreich, S., Johnson, G., Prioli, N., and Sybertz, E.J. Synthesis and comparison of some cardiovascular properties of the stereoisomers of labetalol. *J. Med. Chem.*, **1982**, 25:1363-1370.
- Gold, M.S., Redmond, D.E. Jr., and Kleber, H.D. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet*, **1978**, 2:599-602.
- Goldberg, L.I., and Rajfer, S.J. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation*, **1985**, 72:245-248.
- Goldenberg, M., Aranow, H., Jr., Smith, A.A., and Faber, M. Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease. *Arch. Intern. Med.*, **1950**, 86:823-836.
- Gottlieb, S.S., McCarter, R.J., and Vogel, R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 339:489-497.
- Grossman, E., Rosenthal, T., Peleg, E., Holmes, C., and Goldstein, D.S. Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous outflow in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1993**, 22:22-26.
- Haefeli, W.E., Srivastava, N., Kongpatanakul, S., Blaschke, T.F., and Hoffman, B.B. Lack of role of endothelium-derived relaxing factor in effects of alpha-adrenergic agonists in cutaneous veins in humans. *Am. J. Physiol.*, **1993**, 264:H364-H369.
- Hamilton, C., Dalrymple, H., and Reid, J. Recovery in vivo and in vitro of α -adrenoceptor responses and radioligand binding after phenoxybenzamine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1982**, 4 (suppl 1):S125-S128.
- Hamilton, C.A., Reid, J.L., and Sumner, D.J. Acute effects of phenoxybenzamine on α -adrenoceptor responses in vivo and in vitro: relation of in vivo pressor responses to the number of specific adrenoceptor binding sites. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1983**, 5:868-873.
- Hancox, R.J., Aldridge, R.E., Cowan, J.O., Flannery, E.M., Herbison, G.P., McLachlan, C.R., Town, G.I., and Taylor, D.R. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.*, **1999**, 14:283-287.
- Harder, S., and Thurmann, P. Concentration/effect relationship of bunazosin, a selective α_1 -adrenoceptor antagonist in hypertensive patients after single and multiple oral doses. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **1994**, 32:38-43.
- Hartung, W.H. Epinephrine and related compounds: influence of structure on physiologic activity. *Chem. Rev.*, **1931**, 9:389-465.
- Hedberg, A., Gerber, J.G., Nies, A.S., Wolfe, B.B., and Molinoff, P.B. Effects of pindolol and propranolol on beta adrenergic receptors on human lymphocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1986**, 239:117-123.
- Holmes, B., Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., and Avery, G.S. Guanabenz. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*, **1983**, 26:212-229.
- Hu, Z.W., Shi, X.Y., and Hoffman, B.B. Doxazosin inhibits proliferation and migration of human vascular smooth-muscle cells independent of alpha₁-adrenergic receptor antagonism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1998**, 31:833-839.
- Hughes, J.M., Seale, J.P., and Temple, D.M. Effect of fenoterol on immunological release of leukotrienes and histamine from human lung in vitro: selective antagonism by β -adrenoceptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 95:239-245.
- Jebavy, P., Koudelkova, E., and Henzlova, M. Unloading effects of prazosin in patients with chronic aortic regurgitation. *Am. Heart J.*, **1983**, 105:567-574.
- Kaiser, P., Tesch, P.A., Frisk-Holmberg, M., Juhlin-Dannfelt, A., and Kaijser, L. Effect of beta₁-selective and nonselective beta-blockade on work capacity and muscle metabolism. *Clin. Physiol.*, **1986**, 6:197-207.
- Kashiwagi, A., Harano, Y., Suzuki, M., Kojima, H., Harada, M., Nishio, Y., and Shigeta, Y. New α_2 -adrenergic blocker (DG-5128) improves insulin secretion and in vivo glucose disposal in NIDDM patients. *Diabetes*, **1986**, 35:1085-1089.
- Kelly, H.W. New β_2 -adrenergic agonist aerosols. *Clin. Pharm.*, **1985**, 4:393-403.
- Kenny, B.A., Miller, A.M., Williamson, I.J., O'Connell, J., Chalmers, D.H., and Naylor, A.M. Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha₁ adrenoceptor antagonists at prostatic alpha₁ adrenoceptors: binding, functional and in vivo studies. *Br. J. Pharmacol.*, **1996**, 118:871-878.
- Kirby, R.S., Coppinger, S.W., Corcoran, M.O., Chapple, C.R., Flannigan, M., and Milroy, E.J. Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo-controlled study. *Br. J. Urol.*, **1987**, 60: 136-142.
- Lepántalo, M. Chronic effects of labetalol, pindolol, and propranolol on calf blood flow in intermittent claudication. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985**, 37:7-12.
- Lepor, H., Williford, W.O., Barry, M.J., Brawer, M.K., Dixon, C.M., Gormley, G., Haakenson, C., Machi, M., Narayan, P., and Padley, R.J. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1996**, 335:533-539.
- Liggett, S.B., Tepe, N.M., Lorenz, J.N., Canning, A.M., Jantz, T.D., Mitarai, S., Yatani, A., and Dorn, G.W. II. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation*, **2000**, 101:1707-1714.
- Link, R.E., Desai, K., Hein, L., Stevens, M.E., Chruscinski, A., Bernstein, D., Barsh, G.S., and Kobilka, B.K. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha₂ adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*, **1996**, 273:803-805.
- Ma, X.L., Yue, T.L., Lopez, B.L., Barone, F.C., Christopher, T.A., Ruffolo, R.R., Jr., and Feuerstein, G.Z. Carvedilol, a new beta adrenoceptor blocker and free radical scavenger, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996**, 277:128-136.
- MacMillan, L.B., Hein, L., Smith, M.S., Piascik, M.T., and Limbird, L.E. Central hypotensive effects of the alpha_{2A} adrenergic receptor subtype. *Science*, **1996**, 273:801-803.
- Majesky, M.W., Daemen, M.J., and Schwartz, S.M. α_1 -Adrenergic stimulation of platelet-derived growth factor A-chain gene expression in rat aorta. *J. Biol. Chem.*, **1990**, 265:1082-1088.
- Marik, P.E., and Iglesias, J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am. J. Med.*, **1999**, 107:387-390.
- Mitchell, G.G., and Elbourne, D.R. The Salford Third Stage Trial. Oxytocin plus ergometrine versus oxytocin alone in the active management of the third stage of labor. *Online J. Curr. Clin. Trials*, **1993**, Doc. No. 83.
- Murray, K.T., Reilly, C., Koshakji, R.P., Roden, D.M., Lineberry, M.D., Wood, A.J., Siddoway, L.A., Barbey, J.T., and Woosley, R.L. Suppression of ventricular arrhythmias in man by *d*-propranolol independent of beta-adrenergic receptor blockade. *J. Clin. Invest.*, **1990**, 85:836-842.
- Nagamani, M., Kelder, M.E., and Smith, E.R. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1987**, 156:561-565.
- Nattel, S., Rangno, R.E., and Van Loon, G. Mechanism of propranolol withdrawal phenomena. *Circulation*, **1979**, 59:1158-1164.
- Okazaki, M., Hu, Z.-W., Fujinaga, M., and Hoffman, B.B. Alpha₁ adrenergic receptor-induced *c-fos* gene expression in rat aorta and cultured vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, **1994**, 94:210-218.
- Oliver, G., and Schäfer, E. A. The physiological action of extract of the suprarenal capsules. *J. Physiol. (Lond.)*, **1895**, 18:230-276.
- Os, I., and Stokke, H.P. Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild-to-moderate hypertension. Doxazosin Investigators' Study Group. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1999**, 33:791-797.
- Panter, K.R., Hannah, M.E., Amankwah, K.S., Ohlsson, A., Jefferies, A.L., and Farine, D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **1999**, 106:467-473.
- Pearce, N., Beasley, R., Crane, J., Burgess, C., and Jackson, R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*, **1995**, 345: 41-44.
- Perry, R.R., Keiser, H.R., Norton, J.A., Wall, R.T., Robertson, C.N., Travis, W., Pass, H.L., Walther, M.M., and Linehan, W.M. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann. Surg.*, **1990**, 212:621-628.
- Powell, C.E., and Slater, I.H. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1958**, 122:480-488.
- Price, D.T., Schwinn, D.A., Lomasney, J.W., Allen, L.F., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct α_1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J. Urol.*, **1993**, 150:546-551.

- Pujat, J.C., Dubreuil, C., Fleury, B., Provendier, O., and Abella, M.L. Effects of celiprolol, a cardioselective beta-blocker, on respiratory function in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, **1992**, 5:196-200.
- Rangno, R.E., and Langlois, S. Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metoprolol, and pindolol. *Am. Heart J.*, **1982**, 104: 473-478.
- Rangno, R.E., Nattel, S., and Lutterodt, A. Prevention of propranolol withdrawal mechanism by prolonged small dose propranolol schedule. *Am. J. Cardiol.*, **1982**, 49:828-833.
- Reid, D., Surridge, D.H., Morales, A., Condra, M., Harris, C., Owen, J., and Fenemore, J. Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. *Lancet*, **1987**, 2:421-423.
- Reilly, C.S., Wood, M., Koshakji, R.P., and Wood, A.J. Ultra-short-acting beta-blockade: a comparison with conventional beta-blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1985**, 38:579-585.
- Riegle, E.V., Gunter, J.B., Lusk, R.P., Muntz, H.R., and Weiss, K.L. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. *Laryngoscope*, **1992**, 102:820-823.
- Robertson, D., Goldberg, M.R., Hollister, A.S., Wade, D., and Robertson, R.M. Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. *Am. J. Med.*, **1983a**, 74:193-200.
- Robertson, R.M., Bernard, Y.D., Carr, R.K., and Robertson, D. Alpha-adrenergic blockade in vasotonic angina: lack of efficacy of specific α_1 -receptor blockade with prazosin. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1983b**, 2:1146-1150.
- Rosen, S.G., Clutter, W.E., Shah, S.D., Miller, J.P., Bier, D.M., and Cryer, P.E. Direct α -adrenergic stimulation of hepatic glucose production in human subjects. *Am. J. Physiol.*, **1983**, 245:E616-E626.
- Rosenbaum, J.S., Ginsburg, R., Billingham, M.E., and Hoffman, B.B. Effects of adrenergic receptor antagonists on cardiac morphological and functional alterations in rats harboring pheochromocytoma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1987**, 241:354-360.
- Rossier, O., Abuin, L., Fanelli, F., Leonardi, A., and Cotecchia, S. Inverse agonism and neutral antagonism at $\alpha_1(a)$ - and $\alpha_1(b)$ -adrenergic receptor subtypes. *Mol. Pharmacol.*, **1999**, 56:858-866.
- Ruffolo, R.R., Jr., and Yaden, E.L. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1983**, 224:46-50.
- Ruffolo, R.R., Jr., Spradlin, T.A., Pollock, G.D., Waddell, J.E., and Murphy, P.J. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1981**, 219:447-452.
- Sasso, E.H., and O'Connor, D.T. Prazosin depression of baroreflex function in hypertensive man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1982**, 22:7-14.
- Shores, J., Berger, K.R., Murphy, E.A., and Pyeritz, R.E. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **1994**, 330:1335-1341.
- Spittell, J.A. Jr., and Spittell, P.C. Chronic pernio: another cause of blue toes. *Int. Angiol.*, **1992**, 11:46-50.
- Strader, C.D., Candelore, M.R., Hill, W.S., Sigal, I.S., and Dixon, R.A. Identification of two serine residues involved in agonist activation of the β -adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264:13572-13578.
- Suissa, S., and Ernst, P. Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J. Clin. Epidemiol.*, **1997**, 50:1079-1088.
- Suissa, S., Ernst, P., Boivin, J.F., Horwitz, R.I., Habbick, B., Cockroft, D., Blais, L., McNutt, M., Buist, A.S., and Spitzer, W.O. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **1994**, 149:604-610.
- Surwit, R.S., Gilgor, R.S., Allen, L.M., and Duvic, M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch. Dermatol.*, **1984**, 120:329-331.
- Sybertz, E.J., Sabin, C.S., Pula, K.K., Vliet, G.V., Glennon, J., Gold, E.H., and Baum, T. Alpha and beta adrenoceptor blocking properties of labetalol and its R,R-isomer, SCH 19227. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1981**, 218:435-443.
- Tadolini, B., and Franconi, F. Carvedilol inhibition of lipid peroxidation. A new antioxidative mechanism. *Free Radic. Res.*, **1998**, 29:377-387.
- Thiessen, B.Q., Wallace, S.M., Blackburn, J.L., Wilson, T.W., and Bergman, U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch. Intern. Med.*, **1990**, 150:2286-2290.
- Unverferth, D.A., Blanford, M., Kates, R.E., and Leier, C.V. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am. J. Med.*, **1980**, 69:262-266.
- Villanueva, C., Balanzo, J., Novella, M.T., Soriano, G., Sainz, S., Torras, X., Cusso, X., Guarnier, C., and Vilardell, F. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N. Engl. J. Med.*, **1996**, 334:1624-1629.
- Wilms, G., Stockx, L., and Baert, A.L. Optimization of distal artery opacification in peripheral arteriography: comparison between nitroglycerin, tolazoline and buflomedyl. *J. Belge Radiol.*, **1993**, 76:311-313.
- Winniford, M.D., Filipchuk, N., and Hillis, L.D. Alpha-adrenergic blockade for variant angina: a long-term, double-blind, randomized trial. *Circulation*, **1983**, 67:1185-1188.
- Wollersheim, H., Thien, T., Fennis, J., van Elteren, P., and van't Laar, A. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1986**, 40:219-225.
- Yang, G., Timme, T.L., Park, S.H., Wu, X., Wyllie, M.G., and Thompson, T.C. Transforming growth factor beta 1 transduced mouse prostate reconstructions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. *Prostate*, **1997**, 33:157-163.
- Yue, T.L., Wang, X., Gu, J.L., Ruffolo, R.R., Jr., and Feuerstein, G.Z. Carvedilol, a new vasodilating beta-adrenoceptor blocker, inhibits oxidation of low-density lipoproteins by vascular smooth muscle cells and prevents leukocyte adhesion to smooth muscle cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, 273:1442-1449.
- Zhu, Q.-M., Lesnick, J.D., Jasper, J.R., MacLennan, S.J., Dillon, M.P., Eglen, R.M., and Blue, D.R., Jr. Cardiovascular effects of rilmedidine, moxonidine and clonidine in conscious wild-type and D79N α_{2A} -adrenoreceptor transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.*, **1999**, 126:1522-1530.
- Zorgnotti, A.W. Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. *Int. J. Impot. Res.*, **1994**, 6:37-41.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- American Psychiatric Association. Attention-deficit hyperactivity disorder. In, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R*. Washington, D.C., American Psychiatric Association, **1987**, pp. 50-53.
- Andersson, K.E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs*, **1988**, 35:477-494.
- Arner, P. The β_3 -adrenergic receptor—a cause and cure of obesity? *N. Engl. J. Med.*, **1995**, 333:382-383.
- Babamoto, K.S., and Hirokawa, W.T. Doxazosin: a new α_1 -adrenergic antagonist. *Clin. Pharm.*, **1992**, 11:415-427.
- Beasley, R., Pearce, N., Crane, J., and Burgess, C. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1999**, 104:S18-S30.
- Beduschi, M.C., Beduschi, R., and Oesterling, J.E. Alpha-blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective α_{1A} -adrenergic antagonist. *Urology*, **1998**, 51:861-872.
- Benfield, P., and Sorkin, E.M. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1987**, 33:392-412.
- Benfield, P., Clissold, S.P., and Brogden, R.N. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs*, **1986**, 31:376-429.
- Black, J.W., and Pritchard, B.N. Activation and blockade of α adrenoceptors in common cardiac disorders. *Br. Med. Bull.*, **1973**, 29:163-167.
- Bond, W.S. Psychiatric indications for clonidine: the neuropharmacologic and clinical basis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1986**, 6:81-87.
- Bosch, J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion*, **1998**, 59:547-555.
- Bossmar, T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist atosiban. *J. Perinat. Med.*, **1998**, 26:458-465.
- Braddom, R.L., and Rocco, J.F. Autonomic dysreflexia. A survey of current treatment. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, **1991**, 70:234-241.
- Bray, G.A. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, **1993**, 119:707-713.
- Breslow, M.J., and Ligier, B. Hyperadrenergic states. *Crit. Care Med.*, **1991**, 19:1566-1579.
- Bristow, M.R. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am. J. Cardiol.*, **1993**, 71:12C-22C.
- Bristow, M.R., Kantrowitz, N.E., Ginsburg, R., and Fowler, M.B. Beta-adrenergic functions in heart muscle disease and heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **1985**, 17 (suppl 2):41-52.
- Brodde, O.E. The functional importance of β_1 and β_2 adrenoceptors in the human heart. *Am. J. Cardiol.*, **1988**, 62:24C-29C.

- Brogden, R.N., and Faulds, D. Salmeterol xinafoate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs*, **1991**, 42:895-912.
- Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., and Avery, G.S. α -Methyl-p-tyrosine: a review of its pharmacology and clinical use. *Drugs*, **1981**, 21:81-89.
- Brogden, R.N., and Markham, A. Fenoldopam: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and intravenous clinical potential in the management of hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs*, **1997**, 54:634-650.
- Brooks, A.M., and Gillies, W.E. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. *Drugs Aging*, **1992**, 2:208-221.
- Brown, M.J. Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. *Am. J. Cardiol.*, **1985**, 56:3D-9D.
- Bryson, H.M., Palmer K.J., Langtry H.D., and Fitton, A. Propafenone. A reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*, **1993**, 45:85-130.
- Chen, K.K., and Schmidt, C.F. Ephedrine and related substances. *Medicine (Baltimore)*, **1930**, 9:1-117.
- Chernow, B., and Roth, B.L. Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ. Shock*, **1986**, 18:141-155.
- Chiarello, R.J., and Cole, J.O. The use of psychostimulants in general psychiatry. A reconsideration. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1987**, 44:286-295.
- Chrisp, P., and Sorkin, E.M. Ocular carteolol. A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*, **1992**, 2:58-77.
- Colucci, W.S. Alpha-adrenergic receptor blockade with prazosin. Consideration of hypertension, heart failure, and potential new applications. *Ann. Intern. Med.*, **1982**, 97:67-77.
- Cooper, K.L., McKiernan, J.M., and Kaplan, S.A. Alpha-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, **1999**, 57:9-17.
- Cruickshank, J.M. The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am. Heart J.*, **1980**, 100:160-178.
- Cubeddu, L.X. New α_1 -adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: role of vascular alpha receptors in the control of peripheral resistance. *Am. Heart J.*, **1988**, 116:133-162.
- Dale, H.H. On some physiological actions of ergot. *J. Physiol. (Lond.)*, **1906**, 34:163-206.
- Davey, M.J. Alpha adrenoceptors—an overview. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **1986**, 18 (suppl. 5):1-15.
- Davey, M. Mechanism of alpha blockade for blood pressure control. *Am. J. Cardiol.*, **1987**, 59:28G-28G.
- Dechant, K.L., and Clissold, S.P. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs*, **1992**, 43:776-798.
- Donnelly, R., and Macphree, G.J. Clinical pharmacokinetics and kinetic-dynamic relationships of dilevalol and labetalol. *Clin. Pharmacokinet.*, **1991**, 21:95-109.
- Drayer, D.E. Lipophilicity, hydrophilicity, and the central nervous system side effects of beta blockers. *Pharmacotherapy*, **1987**, 7:87-91.
- Dunn, C.J., Lea, A.P., and Wagstaff, A.J. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs*, **1997**, 54:161-185.
- Elia, J., Ambrosini, P.J., and Rapoport, J.L. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, 340:780-788.
- Elliot, W.J., Weber, R.R., Nelson, K.S., Oliner, C.M., Fumo, M.T., Gretler, D.D., McCray, G.R., and Murphy, M.B. Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation*, **1990**, 81:970-977.
- Empey, D.W., and Medder, K.T. Nasal decongestants. *Drugs*, **1981**, 21:438-443.
- Faulds, D., Hollingshead, L.M., and Goa, K.L. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs*, **1991**, 42:115-137.
- Fitton, A., and Benfield, P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs*, **1990**, 39:308-330.
- Fitton, A., and Sorkin, E.M. Sotalol. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*, **1993**, 46:678-719.
- Fitzgerald, J.D. The applied pharmacology of beta-adrenoceptor antagonist (beta blockers) in relation to clinical outcomes. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1991**, 5:561-576.
- Fitzgerald, J.D. Do partial agonist beta-blockers have improved clinical utility? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **1993**, 7:303-310.
- Fox, A.M., and Rieder, M.J. Risks and benefits of drugs used in the management of the hyperactive child. *Drug Saf.*, **1993**, 9:38-50.
- Francis, G.S., and Cohn, J.N. The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Annu. Rev. Med.*, **1986**, 37:235-247.
- Freemantle, N., Cleland, J., Young, P., Mason, J., and Harrison, J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, **1999**, 318:1730-1737.
- Friedel, H.A., and Brogden, R.N. Bitolterol. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in reversible obstructive airways disease. *Drugs*, **1988**, 35:22-41.
- Frishman, W.H. Nadolol: a new β -adrenoceptor antagonist. *N. Engl. J. Med.*, **1981**, 305:678-682.
- Frishman, W.H. Pindolol: a new β -adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. *N. Engl. J. Med.*, **1983**, 308:940-944.
- Frishman, W.H. Carvedilol. *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 339:1759-1765.
- Frishman, W.H., Eisen, G., and Lapsker, J. Terazosin: a new long-acting α_1 -adrenergic antagonist for hypertension. *Med. Clin. North Am.*, **1988**, 72:441-448.
- Frishman, W.H., Jacob, H., Eisenberg, E., and Spivack, C.R. Overdosage with beta-adrenoceptor blocking drugs: Pharmacologic considerations and clinical management. In: *Clinical Pharmacology of the β -Adrenoceptor Blocking Drugs*, 2nd ed. (Frishman, W.H., ed.) Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, **1984**, pp. 169-203.
- Fry, J.M. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, **1998**, 50: S43-S48.
- Furchgott, R.F. The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory. In: *Catecholamines*. (Blaschko, H., and Muscholl, E., eds.) Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. Vol. 33. Berlin, Springer-Verlag, **1972**, pp. 283-335.
- Galer, B.S., Lipton, R.B., Solomon, S., Newman, L.C., and Spierings, E.L. Myocardial ischemia related to ergot alkaloids: a case report and literature review. *Headache*, **1991**, 31:446-450.
- Geffner, D.L., and Hershman, J.M. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am. J. Med.*, **1992**, 93:61-68.
- Gerstman, B.B., Jolson, H.M., Bauer, M., Cho, P., Livingston, J.M., and Platt, R. The incidence of depression in new users of beta-blockers and selected anti-hypertensives. *J. Clin. Epidemiol.*, **1996**, 49:809-815.
- Goldberg, M.R., and Robertson, D. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the α_2 -adrenoreceptor. *Pharmacol. Rev.*, **1983**, 35:143-180.
- Gouyon, J.B., and Francoise, M. Vasodilators in persistent pulmonary hypertension of the newborn: a need for optimal appraisal of efficacy. *Dev. Pharmacol. Ther.*, **1992**, 19:62-68.
- Grimm, R.H., Jr. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am. Heart J.*, **1991**, 122:910-918.
- Haspel, T. Beta-blockers and the treatment of aggression. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1995**, 2:274-281.
- Hayashi, Y., and Maze, M. Alpha₂ adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **1993**, 71:108-118.
- Hess, H.J. Prazosin: biochemistry and structure-activity studies. *Postgrad. Med.*, **1975**, Spec. No.:9-17.
- Higby, K., Xenakis, E.M., and Pauerstein, C.J. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1993**, 168:1247-1256.
- Hollenberg, S.M., Kavinsky, C.J., and Parrillo, J.E. Cardiogenic shock. *Ann. Intern. Med.*, **1999**, 131:47-59.
- Holmes, B., and Sorkin, E.M. Indoramin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and related vascular, cardiovascular and airway diseases. *Drugs*, **1986**, 31:467-499.
- Hutchins, C. Three-dimensional models of the D1 and D2 dopamine receptors. *Endocr. J.*, **1994**, 23:7-23.
- IARC. Phenoxybenzamine and phenoxybenzamine hydrochloride. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.*, **1980**, 24:185-194.
- Jamin, P., LeCoz, F., Funck-Brentano, C., Poirier, J.M., and Jaillon, P. Relationships between acute and chronic beta-blocking effects of bisoprolol in healthy volunteers: a practical approach to predict intensity of beta-blockade. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1994**, 23:658-663.
- Jenne, J.W. Whether beta-adrenergic tachyphylaxis? *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1982**, 70:413-416.
- Johnson, P. Suppression of preterm labour. Current concepts. *Drugs*, **1993**, 45:684-692.

- King, J.F., Grant, A., Keirse, M.J., and Chalmers, I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **1988**, 95:211-222.
- Klein, D.F., Gittleman, R., Quitkin, F., and Rifkin, A. Diagnosis and drug treatment of childhood disorders. In: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and Children*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, **1980**, pp. 590-775.
- Kobinger, W. Central α -adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **1978**, 81:39-100.
- Krum, H. Beta-blockers in heart failure. The "new wave" of clinical trials. *Drugs*, **1999**, 58:203-210.
- Kulka, P.J., and Tryba, M. Inotropic support of the critically ill patient. A review of the agents. *Drugs*, **1993**, 45:654-667.
- Kyncl, J.J. Pharmacology of terazosin: an α_1 -selective blocker. *J. Clin. Pharmacol.*, **1993**, 33:878-883.
- Lader, M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. *J. Clin. Psychiatry*, **1988**, 49:213-223.
- Langer, S.Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.*, **1981**, 32:337-362.
- Langer, S.Z., Caverio, I., and Massingham, R. Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, **1980**, 2: 372-382.
- Langley, M.S., and Heel, R.C. Transdermal clonidine. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1988**, 35:123-142.
- Lefkowitz, R.J., Rockman, H.A., and Koch, W.J. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*, **2000**, 101:1634-1637.
- Lipworth, B.J., and McDevitt, D.G. Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists in asthma: help or hindrance? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1992**, 33:129-138.
- Lötvall, J., and Svedmyr, N. Salmeterol: an inhaled β_2 -agonist with prolonged duration of action. *Lung*, **1993**, 171:249-264.
- Lowenthal, D.T., Matzek, K.M., and MacGregor, T.R. Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clin. Pharmacokinet.*, **1988**, 14:287-310.
- Madu, E.C., Ahmar, W., Arthur, J., and Fraker, T.D. Jr. Clinical utility of digital dobutamine stress echocardiography in the noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Arch. Intern. Med.*, **1994**, 154: 1065-1072.
- Man in't Veld, A.J., Van den Meiracker, A.H., and Schalekamp, M.A. Do beta blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am. J. Hypertens.*, **1988**, 1:91-96.
- McClellan, K.J., Wiseman, L.R., and Wilde, M.I. Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging*, **1998**, 12:76-86.
- McDevitt, D.G. Comparison of pharmacokinetic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Eur. Heart J.*, **1987**, 8 (suppl M):9-14.
- McNeil, J.J., and Louis, W.J. Clinical pharmacokinetics of labetalol. *Clin. Pharmacokinet.*, **1984**, 9:157-167.
- McPherson, G.A. Current trends in the study of potassium channel openers. *Gen. Pharmacol.*, **1993**, 24:275-281.
- McTavish, D., Campoli-Richards, D., and Sorkin, E.M. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1993**, 45:232-258.
- Miller, N.E. Effects of adrenoceptor-blocking drugs on plasma lipoprotein concentrations. *Am. J. Cardiol.*, **1987**, 60:17E-23E.
- Milne, R.J., and Buckley, M.M. Celiprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in cardiovascular disease. *Drugs*, **1991**, 41:941-969.
- Mimran, A., and Ducailar, G. Systemic and regional haemodynamic profile of diuretics and α - and β -blockers: A review comparing acute and chronic effects. *Drugs*, **1988**, 35 (suppl 6):60-69.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., and Caron, M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, **1998**, 78:189-225.
- Mitler, M.M., Erman, M., and Hajdukovic, R. The treatment of excessive somnolence with stimulant drugs. *Sleep*, **1993**, 16:203-206.
- Nace, G.S., and Wood, A.J. Pharmacokinetics of long acting propranolol: implications for therapeutic use. *Clin. Pharmacokinet.*, **1987**, 13:51-64.
- Nelson, H.S. Beta adrenergic agonists. *Chest*, **1982**, 82:33S-38S.
- Nelson, H.S. Adrenergic therapy of bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1986**, 77:771-785.
- Newhouse, M.T., and Dolovich, M.B. Control of asthma by aerosols. *N. Engl. J. Med.*, **1986**, 315:870-874.
- Nichols, A.J., Ruffolo, R.R., Jr., and Brooks, D.P. The pharmacology of fenoldopam. *Am. J. Hypertens.*, **1990**, 3:116S-119S.
- Nickerson, M., and Hollenberg, N.K. Blockade of α -adrenergic receptors. In: *Physiological Pharmacology: A Comprehensive Treatise*. Vol. 4. (Root, W.S., and Hofmann, F.G., eds.) New York, Academic Press, **1967**, pp. 243-305.
- Norwitz, E.R., Robinson, J.N., and Challis, J.R. The control of labor. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, 341:660-666.
- Packer, M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **1998**, 41:39-52.
- Parker, M., and Atkinson, J. Withdrawal syndromes following cessation of treatment with antihypertensive drugs. *Gen. Pharmacol.*, **1982**, 13: 79-85.
- Pierce, D.M. A review of the clinical pharmacokinetics and metabolism of the α_1 -adrenoceptor antagonist idoramin. *Xenobiotica*, **1990**, 20:1357-1367.
- Plosker, G.L., and Clissold, S.P. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. *Drugs*, **1992**, 43:382-414.
- Post, S.R., Hammond, H.K., and Insel, P.A. Beta-adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1999**, 39:343-360.
- Rabkin, S.W. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J. Clin. Pharmacol.*, **1993**, 33:286-291.
- Raehl, C.L. Advances in drug therapy of cardiopulmonary arrest. *Clin. Pharm.*, **1987**, 6:118-139.
- Reaven, G.M., and Hoffman, B.B. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet*, **1987**, 2:435-437.
- Reynolds, R.D., Gorczynski, R.J., and Quon, C.Y. Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol. *J. Clin. Pharmacol.*, **1986**, 26:A3-A14.
- Richards, D.M., and Brogden, R.N. Pirbuterol. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in reversible bronchospastic disease. *Drugs*, **1985**, 30:6-21.
- Ried, L.D., McFarland, B.H., Johnson, R.E., and Brody, K.K. Beta-blockers and depression: the more the merrier? *Ann. Pharmacother.*, **1998**, 32:699-708.
- Rosendorff, C. Beta-blocking agents with vasodilator activity. *J. Hypertens. Suppl.*, **1993**, 11:S37-S40.
- Rubin, P., and Blaschke, T. Prazosin protein binding in health and disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1980**, 9:177-182.
- Ruffolo, R.R., Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am. J. Med. Sci.*, **1987**, 294:244-248.
- Ruffolo, R.R., Jr. Fundamentals of receptor theory: basics for shock research. *Circ. Shock*, **1992**, 37:176-184.
- Ruffolo, R.R., Jr., and Hieble, J.P. Adrenoceptor pharmacology: urogenital applications. *Eur. Urol.*, **1999**, 36 (suppl 1):17-22.
- Samanin, R., and Garattini, S. Neurochemical mechanisms of action of anorectic drugs. *Pharmacol. Toxicol.*, **1993**, 73:63-68.
- Saxena, V.K., and De Deyn, P.P. Ergotamine: its use in the treatment of migraine and its complications. *Acta Neurol. (Napoli)*, **1992**, 14:140-146.
- Seale, J.P. Whether beta-adrenoceptor agonists in the treatment of asthma? *Prog. Clin. Biol. Res.*, **1988**, 263:367-377.
- Shanks, R.G. Clinical pharmacology of vasodilatory beta-blocking drugs. *Am. Heart J.*, **1991**, 121:1006-1011.
- Shephard, R.J. *Physiology and Biochemistry of Exercise*. New York, Praeger, **1982**, pp. 228-229.
- Sidi, A.A. Vasoactive intracavernous pharmacotherapy. *Urol. Clin. North Am.*, **1988**, 15:95-101.
- Silverstone, T. Appetite suppressants. A review. *Drugs*, **1992**, 43:820-836.
- Silverstone, T. Clinical use of appetite suppressants. *Drug Alcohol Depend.*, **1986**, 17:151-167.
- Singh, K., Communal, C., Sawyer, D.B., and Colucci, W.S. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc. Res.*, **2000**, 45:713-719.
- Singh, B.N., Thoden, W.R., and Ward, A. Acebutolol. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension, angina pectoris, and arrhythmia. *Drugs*, **1985**, 29:531-569.
- Sorkin, E.M., and Heel, R.C. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs*, **1986**, 31:301-336.
- Stanaszek, W.F., Kellerman, D., Brogden, R.N., and Romankiewicz, J.A. Prazosin update. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, **1983**, 25:339-384.
- Starke, K., Gothert, M., and Kilbinger, H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol. Rev.*, **1989**, 69:864-889.
- Struthers, A.D., and Reid, J.L. The role of adrenal medullary catecholamines in potassium homeostasis. *Clin. Sci.*, **1984**, 66:377-382.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA)

Elaine Sanders-Bush e Steven E. Mayer

Este capítulo trata das diversas funções fisiológicas da 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) como neurotransmissor no sistema nervoso central, como regulador da função do músculo liso nos sistemas cardiovascular e gastrointestinal e como regulador da função plaquetária. A clonagem molecular revelou uma inesperada diversidade de subtipos de receptores, classificados em quatro famílias estruturais e funcionais. Três dessas famílias (5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₄) estão acopladas, através de proteínas G, a uma variedade de sistemas enzimáticos e sistemas efetores elétricos; o receptor da 5-HT₃, em acentuado contraste, atua como canal de íons regulado pela 5-HT. O presente capítulo trata dos agonistas e antagonistas dos receptores da 5-HT, incluindo os novos que estão sendo descobertos em consequência do uso de receptores recombinantes como instrumentos para a triagem de agentes seletivos para determinados subtipos. São também descritos os modelos experimentais empregados para avaliar fármacos que alteram comportamentos complexos, como compulsão, agressão, ansiedade, depressão e ciclos de sonvigília. Os novos agonistas dos receptores da 5-HT subtipo-seletivos já demonstraram ter eficácia terapêutica no tratamento agudo da cefaléia, da enxaqueca e da ansiedade (ver Cap. 19). Foi constatada a eficácia de antagonistas subtipo-seletivos para o tratamento de vários distúrbios gastrointestinais (ver Cap. 38). As ações da serotonina *in vivo* também podem ser reguladas por agentes farmacológicos que controlam sua disponibilidade como neurotransmissor, como os inibidores seletivos da recaptação neuronal da serotonina. Esses agentes possuem comprovada eficácia no tratamento da depressão e dos distúrbios de ansiedade e são discutidos no Cap. 19.

A 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) foi identificada, há mais de 50 anos, como efector em diversos tipos de músculo liso e, subsequentemente, como agente que intensifica a agregação plaquetária e neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC). A 5-HT é encontrada em altas concentrações nas células enterocromafins distribuídas pelo trato gastrointestinal, nas plaquetas e em regiões específicas do SNC. Apesar de estar envolvida na regulação de diversos processos fisiológicos e suas disfunções, os locais e modos exatos de ação da 5-HT permanecem pouco definidos e vagos. Essas ambigüidades provavelmente representam, em grande parte, a consequência do grande número de subtipos de receptores da 5-HT inicialmente definidos por análises farmacológicas e confirmados por clonagem com cDNA. A disponibilidade de receptores clonados está permitindo o desenvolvimento de fármacos subtipo-seletivos, bem como a elucidação das várias ações da 5-HT em nível molecular. Além disso, um número cada vez maior de objetivos terapêuticos pode ser alcançado com fármacos direcionados para um ou mais dos subtipos de receptores da serotonina.

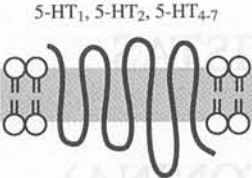
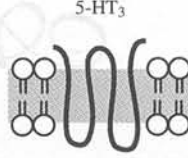
História. Na década de 1930, Erspamer começou a estudar a distribuição das células enterocromafins, que se coravam com um reagente para indóis. As maiores concentrações foram observadas na mucosa gastrointestinal e, em seguida, nas plaquetas e no SNC (Erspamer, 1966). Page e colaboradores, na Cleveland Clinic, foram os primeiros a isolar e caracterizar quimicamente uma substância vasoconstritora liberada pelas plaquetas no sangue em processo de coagulação (Rapport *et al.*, 1948). Essa substância foi denominada serotonina (Page, 1976), demonstrando ser idêntica ao indol isolado por Erspamer. A descoberta de vias de biossíntese e de degradação (Udenfriend, 1959) e o interesse clínico pelos efeitos pressores da 5-HT (Sjoerdsma, 1959) levaram à hipótese de que os sintomas de pacientes com tumores de células enterocromafins intestinais (síndrome carcinóide) resultam da produção anormalmente elevada da 5-HT. Os pacientes com tumores carcinóides podem excretar várias centenas de miligramas da 5-HT e seus metabólitos num período de 24 h. Os efeitos visíveis da 5-HT, quando produzida em quantidades excessivas por carcinóides malignos, fornecem alguma indicação de suas ações. Assim, p. ex., esses pacientes podem apresentar comportamentos psicóticos semelhantes aos provocados pela dietilamida do ácido lisérgico (LSD). Foram identificadas diversas substâncias alucinogênicas naturais semelhantes à triptamina em fontes animais e vegetais, sugerindo que essas substâncias podem ser formadas *in vivo*, podendo explicar o comportamento anormal de pacientes com carcinóides.

Foi obtida uma explicação inicial sobre a ação da 5-HT com o parasito hepático *Fasciola hepatica* (Mansour, 1979). A exposição desse parasito à 5-HT induziu aumento pronunciado na motilidade, bem como elevação concomitante na formação de AMP cíclico. Ambos os efeitos foram bloqueados pelo LSD. O aumento da motilidade é mediado pela regulação da glicólise em sua etapa de limitação da velocidade, a fosfofrutocinase, por sua fosforilação dependente de AMP cíclico. O receptor da 5-HT envolvido não parece estar relacionado com os receptores de mamíferos ligados à adenilil-ciclase. Essas explicações detalhadas dos efeitos neuro-humorais das 5-HT ainda não foram obtidas em mamíferos.

Em meados da década de 1950, foi sugerido que a 5-HT podia funcionar como neurotransmissor no cérebro de mamíferos (ver Brodie e Shore, 1957). A 5-HT aparece precocemente na evolução dos reinos vegetal e animal, o que pode explicar a existência de um número tão grande de subtipos de receptores da 5-HT (Peroutka e Howell, 1994). A clonagem recente de subtipos dos receptores da 5-HT revelou que alguns fármacos previamente considerados seletivos para determinados subtipos exibem alta afinidade por múltiplos receptores molecularmente definidos (ver Quadro 11.1; ver também Sjoerdsma e Palfreyman, 1990, para detalhes adicionais sobre a descoberta e os efeitos da 5-HT).

Origem e química. A 5-HT, 3-(β -aminoetil)-5-hidroindol, encontra-se amplamente distribuída pelos reinos animal e vegetal (ver estruturas químicas na Fig. 11.1), ocorre em vertebrados, tunicados, moluscos, artrópodes e celenterados, bem como em frutas e nozes, estando presente ainda em peçonhas, incluindo as da urtiga comum e de vespas e escorpiões. Numerosos congêneres de ocorrência natural ou sintéticos da 5-HT exibem graus variáveis de atividade farmacológica central e periférica. Muitas das indolaminas *N* e *O*-metiladas, como a *N,N*-dimetiltriptamina, exercem atividade alucinogênica. Como esses compostos são ativos em nível comportamental e podem ser sintetizados por

Quadro 11.1 Subtipos de receptores de serotonina

Famílias estruturais						
						
Receptor acoplado à proteína G				Canal iônico regulado por 5-HT		
SUBTIPO	ESTRUTURA GÊNICA	TRANSDUÇÃO DE SINAIS	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO	AGONISTA SELETIVO	ANTAGONISTA SELETIVO
5-HT _{1A}	Sem íntron	Inibição da AC	Núcleos da rafe Hipocampo	Auto-receptora	8-OH-DPAT	WAY 100135
5-HT _{1B} *	Sem íntron	Inibição da AC	Subículo Substância negra	Auto-receptora	—	—
5-HT _{1D}	Sem íntron	Inibição da AC	Vasos sanguíneos cranianos	Vasoconstrição	Sumatriptano	—
5-HT _{1E}	Sem íntron	Inibição da AC	Córtex Estriado	—	—	—
5-HT _{1F} †	Sem íntron	Inibição da AC	Cérebro e periferia	—	—	—
5-HT _{2A} (Receptor D)	Íntrons	Ativação da PLC	Plaquetas Músculo liso Córtex cerebral	Agregação plaquetária Contração Excitação neuronal	α-metil-5-HT, DOI	Cetanserina LY53857 MDL 100.907
5-HT _{2B}	Íntrons	Ativação da PLC	Fundo gástrico	Contração	α-metil-5-HT, DOI	LY53857
5-HT _{2C}	Íntrons	Ativação da PLC	Plexo coróideo	—	α-metil-5-HT, DOI	LY53857
5-HT ₃ (Receptor M)	Íntrons	Canal iônico operado por ligante	Nervos periféricos Área postrema	Excitação neuronal	2-metil-5-HT	Mesulergina Ondasetrona Tropisetrona
5-HT ₄	Íntrons	Ativação da AC	Hipocampo Trato gastrointestinal	Excitação neuronal	Renzaprida	GR 113808
5-HT _{5A}	Íntrons	Inibição da AC	Hipocampo	Desconhecida	—	—
5-HT _{5B}	Íntrons	Desconhecida	—	—	—	—
5-HT ₆	Íntrons	Ativação da AC	Estriado	Desconhecida	—	—
5-HT ₇	Íntrons	Ativação da AC	Hipotálamo Intestino	Desconhecida	—	—

* Também designado 5-HT_{1Dβ}.† Também designado por 5-HT_{1Eβ}.NOTA: AC, adenililciclase; PLC, fosfolipase C; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-(2-*N,N*-dipropilamino)-tetralina; DOI, 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)isopropilamina.

meio de vias metabólicas conhecidas, foram considerados, há muito tempo, candidatos a substâncias psicotomiméticas endógenas potencialmente responsáveis por alguns comportamentos psicóticos. Outro congêneres próximo da 5-HT, a melatonina (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina), é formado por *N*-acetilação e *O*-metilação sequenciais (Fig. 11.2). A melatonina é a principal indolamina encontrada na glândula pineal, onde sua síntese é controlada por fatores externos, incluindo luz ambiental. A melatonina também induz a redução do pigmento nas células cutâneas e suprime a função ovariana. Além disso, pode desempenhar algum papel em ritmos biológicos e mostra-se promissora no tratamento do *jet lag* e de outros distúrbios do sono.

Síntese e metabolismo. A 5-HT é sintetizada por uma via em 2 etapas a partir do aminoácido essencial triptofano (ver Fig. 11.2). A triptofano hidroxilase, uma oxidase de função mista que exige a presença de oxigênio molecular e de um co-fator de pteridina reduzida para sua atividade, constitui a enzima que limita a velocidade da via. A captação ativa de triptofano constitui a primeira etapa na síntese da 5-HT no cérebro. Ao contrário da tirosina hidroxilase, a triptofano hidroxilase não é regulada por inibição do produto final, embora a regulação por fosforilação seja comum a ambas as enzimas. A triptofano hidroxilase do cérebro não é saturada com substrato; por conseguinte, a quantidade de triptofano no cérebro influencia a síntese da 5-HT. O triptofano é ativamente transportado no cérebro por um transportador que também efetua o transporte de outros aminoácidos grandes neutros e de cadeia ramificada. Os níveis de triptofano no cérebro são influenciados não apenas pelas suas concentrações plasmáticas, mas também pelas concentrações plasmáticas de outros aminoácidos que competem pelo transportador no cérebro.

A enzima que converte o L-5-hidroxitriptofano em 5-HT, a descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, encontra-se amplamente distribuída e possui ampla especificidade de substratos. A longa controvérsia quanto ao fato de a L-5-hidroxitriptofano descarboxilase e a L-dopa-decarboxilase serem enzimas idênticas foi esclarecida quando a clonagem com cDNA confirmou a descarboxilação de ambos os aminoácidos por um único produto gênico. O 5-hidroxitriptofano não é detectado no cérebro, visto que o aminoácido sofre rápida descarboxilação. Por conseguinte, não é possível alterar os níveis da 5-HT no cérebro ao manipular os níveis de 5-hidroxitriptofano.

A principal via de metabolismo da 5-HT envolve a monoaminoxidase (MAO), com formação de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por um processo em 2 etapas (ver Fig. 11.2). O aldeído formado pela ação da MAO é convertido em 5-HIAA por uma enzima onipresente, a aldeído desidrogenase. Uma via alternativa, que consiste na redução do acetaldeído a álcool, o 5-hidroxitriptofol, é normalmente insignificante. O 5-HIAA é ativamente transportado para fora do cérebro por um processo sensível ao inibidor de transporte inespecífico, a probenecida. Como o 5-HIAA é responsável por quase 100% do metabolismo da 5-HT no cérebro, a taxa de renovação da 5-HT no cérebro é estimada ao se medir a taxa de elevação do 5-HIAA após a administração de probenecida. O 5-HIAA do cérebro e dos locais periféricos de armazenamento e metabolismo da 5-HT é excretado na urina, juntamente com pequenas quantidades de sulfato de 5-hidroxitriptofol ou conjugados de glicuronídeo. A excreção urinária habitual de 5-HIAA por um adulto normal é de 2-10 mg/dia, sendo excretadas quantidades maiores em pacientes com carcinóide maligno, o que constitui um teste diagnóstico confiável para essa doença. As quantidades maciças de nucleotídeos de

piridina e de triptofano necessárias para a síntese da 5-HT em pacientes com carcinóide maligno podem resultar em sintomas de deficiência de niacina e de triptofano. A ingestão de álcool etílico resulta em quantidades elevadas de NADH, desviando o 5-hidroxiindolacetaldeído da via oxidativa para a via redutora (ver Fig. 11.2), processo que tende a aumentar a excreção de 5-hidroxitriptofol e reduz correspondentemente a excreção de 5-HIAA.

A princípio, foram identificadas 2 isoformas da monoaminoxidase (MAO-A e B), com base nas especificidades de substratos e inibidores. Ambas as isoformas foram clonadas e as propriedades das enzimas clonadas estão em conformidade com os perfis farmacológicos previamente estabelecidos (Shih, 1991; ver Cap. 10). A MAO-A metaboliza preferencialmente a 5-HT e a norepinefrina. A *clorgilina* é um inibidor específico dessa enzima. A MAO-B prefere a β -feniletilamina e a benzilamina como substratos; a *selegilina* é um inibidor seletivo. Tanto a dopamina quanto a triptamina são igualmente metabolizadas por ambas as isoformas. Os neurônios contêm as 2 isoformas da MAO, localizadas primariamente na membrana externa das mitocôndrias. A MAO-B constitui a principal isoforma nas plaquetas, que contêm grandes quantidades da 5-HT.

Foram sugeridas outras vias de menor importância para o metabolismo da 5-HT, como sulfatização e *O* ou *N*-metilação. A última reação pode levar à formação de uma substância psicotrópica endógena, a 5-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina (*bufotenina*; ver Fig. 11.1). Entretanto, outras indolaminas metiladas, como a *N,N*-dimetiltriptamina e a 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina, são agentes alucinogênicos muito mais ativos e, com mais probabilidade, candidatos a psicotomiciméticos endógenos.

Além do metabolismo pela MAO, existe um processo de captação mediado por transportador, dependente de Na^+ , envolvido no término da ação da 5-HT. O transportador da 5-HT localiza-se na membrana externa das terminações axônicas serotoninérgicas (onde termina a ação da 5-HT na sinapse), bem como na membrana externa das plaquetas (onde capta a 5-HT a partir do sangue). Esse sistema de captação constitui a única maneira pela qual as plaquetas adquirem a 5-HT, visto que não possuem as enzimas necessárias para sua síntese. O transportador da 5-HT, bem como outros transportadores de monoaminas, foi clonado (ver Cap. 12). A sequência de aminoácidos deduzida e a topologia prevista da membrana colocam os transportadores de aminas numa família claramente distinta das proteínas de transporte que concentram aminas nas vesículas de armazenamento intracelulares. Além disso, o transportador vesicular é um transportador inespecífico de aminas, enquanto o transportador da 5-HT e os demais transportadores de aminas são altamente específicos. Nem os estudos farmacológicos nem a clonagem com cDNA forneceram evidências que corroborassem a existência de múltiplos transportadores da 5-HT. Os estudos recentes constataram que o transportador da 5-HT é regulado por fosforilação, com internalização subsequente (Ramamoorthy e Blakely, 1999), proporcionando um mecanismo inesperado para a regulação dinâmica da transmissão serotoninérgica.

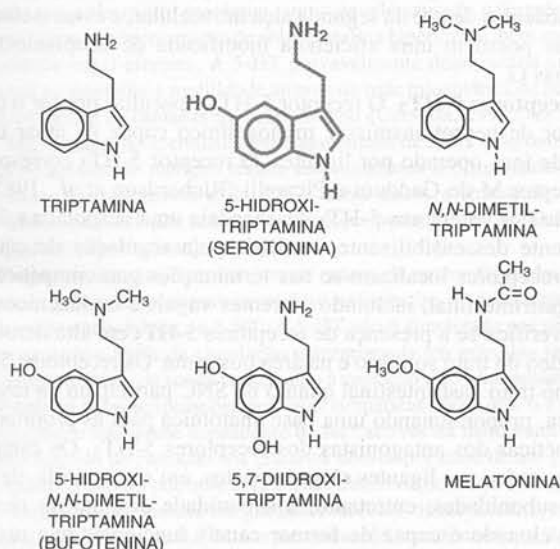


Fig. 11.1 Estruturas das indolalquilaminas representativas.

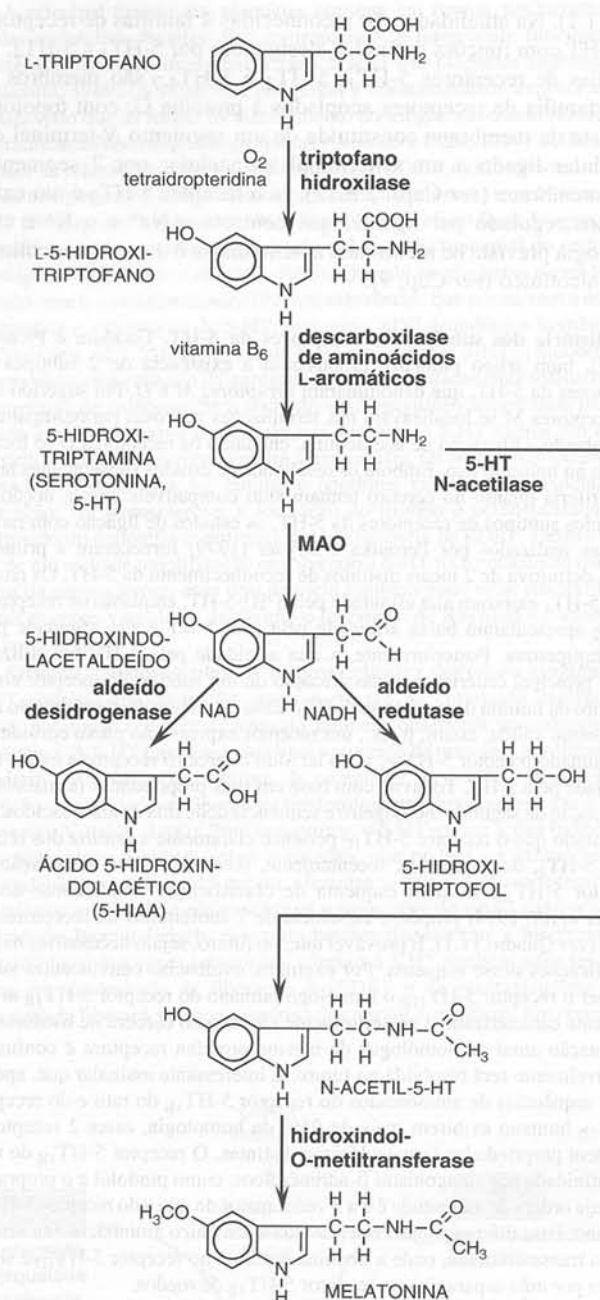


Fig. 11.2 Síntese e inativação da serotonina.

- As enzimas para síntese estão em negrito, enquanto os co-fatores aparecem indicados em letras minúsculas.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA SEROTONINA

Receptores múltiplos da 5-HT

Os estudos preliminares efetuados com tecidos periféricos aventaram a hipótese de que as múltiplas ações da 5-HT podem ser explicadas por uma interação com mais de um subtipo de receptor da 5-HT. Essa hipótese foi amplamente apoiada por extensas caracterizações farmacológicas, bem como pela clonagem recente de cDNA de receptores. Os múltiplos subtipos de receptores da 5-HT clonados até hoje formam a maior de todas as famílias conhecidas de receptores de neurotransmissores. Os subtipos de receptores da 5-HT são expressos em padrões distintos, porém frequentemente superpostos (Palacios *et al.*, 1990) e estão acoplados a diferentes mecanismos de sinalização transmembrana (ver Qua-

dio 11.1). Na atualidade, são reconhecidas 4 famílias de receptores da 5-HT com funções definidas, designadas por 5-HT₁ a 5-HT₄. As famílias de receptores 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT_{4,7} são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G, com topologia prevista da membrana constituída de um segmento N-terminal extracelular ligado a um C-terminal intracelular por 7 segmentos transmembrana (ver Caps. 2 e 12). Já o receptor 5-HT₃ é um canal de íons regulado por ligante, que controla o Na⁺ e o K⁺ e cuja topologia prevista de membrana assemelha-se à do receptor colinérgico nicotínico (ver Cap. 9).

História dos subtipos de receptores da 5-HT. Gaddum e Picarelli (1957), num artigo pioneiro, propuseram a existência de 2 subtipos de receptores da 5-HT, que denominaram *receptores M* e *D*. Foi sugerido que os receptores *M* se localizavam nas terminações nervosas parassimpáticas, controlando a liberação de acetilcolina, enquanto os receptores *D* se localizavam no músculo liso. Embora os resultados de estudos subsequentes tanto na periferia quanto no cérebro tenham sido compatíveis com a noção de múltiplos subtipos de receptores da 5-HT, os estudos de ligação com radio-ligantes realizados por Peroutka e Snyder (1979) forneceram a primeira prova definitiva de 2 locais distintos de reconhecimento da 5-HT. Os receptores 5-HT₁ exibiram alta afinidade pela [³H]-5-HT, enquanto os receptores 5-HT₂ apresentaram baixa afinidade pela [³H]-5-HT e alta afinidade pela [³H]-espiroperona. Posteriormente, a alta afinidade pela 5-HT foi utilizada como principal critério para classificação de um subtipo de receptor como membro da família de receptores 5-HT₁. Essa estratégia de classificação não se mostrou válida; assim, p. ex., um receptor expresso no plexo coróide foi denominado receptor 5-HT_{1C}, visto ter sido o terceiro receptor a exibir alta afinidade pela 5-HT. Todavia, com base em suas propriedades farmacológicas, função de segundo mensageiro e sequência deduzida de aminoácidos, foi constatado que o receptor 5-HT_{1C} pertence claramente à família dos receptores 5-HT₂, de modo que, recentemente, recebeu a nova designação de receptor 5-HT_{2C}. O atual esquema de classificação amplamente aceito (Hoyer *et al.*, 1994) propõe a existência de 7 subfamílias de receptores da 5-HT (ver Quadro 11.1). É provável que, no futuro, sejam necessárias outras modificações desse esquema. Por exemplo, evidências convincentes sugerem ser o receptor 5-HT_{1D} o homólogo humano do receptor 5-HT_{1B} originalmente caracterizado e posteriormente clonado do cérebro de roedores. A designação atual de homólogos da mesma proteína receptora é confusa e provavelmente será resolvida no futuro. É interessante assinalar que, apesar de as sequências de aminoácidos do receptor 5-HT_{1B} do rato e do receptor 5-HT_{1D} humano exibirem mais de 95% de homologia, esses 2 receptores possuem propriedades farmacológicas distintas. O receptor 5-HT_{1B} do rato tem afinidade por antagonistas β -adrenérgicos, como pindolol e o propranolol, cuja ordem de magnitude é 2 a 3 vezes maior do que a do receptor 5-HT_{1D} humano. Essa diferença parece ser devida a um único aminoácido na sétima região transmembrana, onde a treonina presente no receptor 5-HT_{1D} é substituída por uma asparagina no receptor 5-HT_{1B} de roedor.

Receptores 5-HT₁. Todos os 5 membros da subfamília do receptor 5-HT₁ estão acoplados negativamente à adenililciclase. Pelo menos um subtipo de receptor 5-HT₁, o receptor 5-HT_{1A}, também ativa um canal de K⁺ operado por receptores e inibe um canal de Ca²⁺ regulado por voltagem, uma propriedade comum dos receptores acoplados à família G_i/G_o de proteínas G sensível à toxina de pertussis (Limbird, 1988). O receptor 5-HT_{1A} é encontrado nos núcleos da rafe do tronco encefálico, onde atua como auto-receptor somatodendrítico inibitório nos corpos celulares de neurônios serotoninérgicos (Fig. 11.3). Outro subtipo, o receptor 5-HT_{1D} (e seu homólogo em ratos, 5-HT_{1B}), atua como auto-receptor em terminações axônicas, inibindo a liberação da 5-HT. Os receptores 5-HT_{1D} expressos em abundância na substância negra e nos gânglios da base podem regular a taxa de descarga das células que contêm dopamina e a liberação de dopamina nas terminações axônicas.

Receptores 5-HT₂. Os 3 subtipos de receptores 5-HT₂ estão ligados à fosfolipase C, com produção de 2 segundos mensageiros, o diacilglicerol (que ativa a proteinocinase C) e o trifosfato de

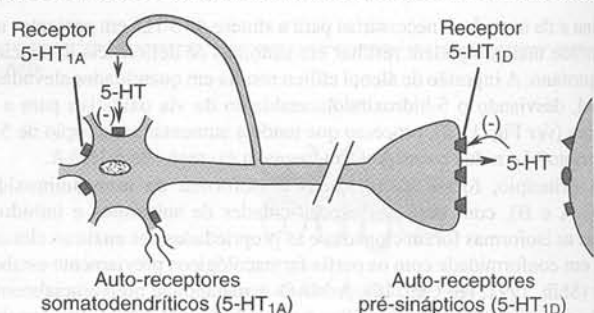


Fig. 11.3 Duas classes de auto-receptores da 5-HT com diferentes localizações.

- Os auto-receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos diminuem o disparo das células da rafe quando ativados pela 5-HT liberada de colaterais axônicas do mesmo neurônio ou de neurônios adjacentes. O subtipo de receptor do auto-receptor pré-sináptico nas terminações axônicas no prosencéfalo tem propriedades farmacológicas diferentes e foi classificado como 5-HT_{1D} (nos seres humanos) ou como 5-HT_{1B} (em roedores). Esse receptor modula a liberação da 5-HT. Os receptores 5-HT₁ pré-sinápticos também estão indicados.

inositol (que regula as reservas intracelulares de Ca²⁺). Os subtipos do receptor 5-HT₂ acoplam-se às proteínas G insensíveis à toxina de pertussis, como G_q e G₁₁. Entretanto, no caso do subtipo de receptor 5-HT_{2A}, o acoplamento a proteínas sensíveis à toxina de pertussis (G_i/G_o) versus proteínas insensíveis (G_q e talvez outras) varia em diferentes preparações celulares. Os receptores 5-HT_{2A} encontram-se amplamente distribuídos no SNC, sobretudo em áreas de terminação serotoninérgica. Verifica-se a presença de receptores 5-HT_{2A} em alta densidade no córtex pré-frontal, no claustró e nas plaquetas. Acredita-se que os receptores 5-HT_{2A} no trato gastrintestinal correspondam ao subtipo D do receptor da 5-HT descrito por Gaddum e Picarelli (1957). Os receptores 5-HT_{2B} foram originalmente descritos no fundo gástrico. A expressão do mRNA do receptor 5-HT_{2B} é altamente restrita no SNC. Os receptores 5-HT_{2C} são encontrados em densidade muito alta no plexo coróide, um tecido epitelial que constitui o local primário de produção do líquido cefalorraquidiano. Apesar da elevada densidade de receptores 5-HT_{2C} no plexo coróide, o papel desses receptores permanece desconhecido. Constatou-se que o receptor 5-HT_{2C} é regulado por edição do RNA, evento pós-transcricional que altera a expressão do código genético no nível do RNA (Burns *et al.*, 1997). Pode-se prever a existência de múltiplas isoformas do receptor com alterações de até 3 aminoácidos dentro da segunda alça intracelular, e essas isoformas editadas possuem uma eficiência modificada de acoplamento às proteínas G.

Receptores 5-HT₃. O receptor 5-HT₃ é peculiar por ser o único receptor de neurotransmissor monoamínico capaz de atuar como canal de íons operado por ligantes. O receptor 5-HT₃ corresponde ao receptor M de Gaddum e Picarelli (Richardson *et al.*, 1985). A ativação dos receptores 5-HT₃ desencadeia uma despolarização rapidamente dessensibilizante, mediada pela regulação de cátions. Esses receptores localizam-se nas terminações parassimpáticas do trato gastrintestinal, incluindo aferentes vagais e esplâncnicos. No SNC, verifica-se a presença de receptores 5-HT₃ em alta densidade no núcleo do trato solitário e na área postrema. Os receptores 5-HT₃ tanto no trato gastrintestinal quanto no SNC participam da resposta emética, proporcionando uma base anatômica para as propriedades antieméticas dos antagonistas dos receptores 5-HT₃. Os canais de íons operados por ligantes são compostos, em sua maioria, de múltiplas subunidades; entretanto, a subunidade original do receptor 5-HT₃ clonado é capaz de formar canais funcionais que regulam cátions quando expressa em ovócitos de *Xenopus* ou em cultura de células (Maricq *et al.*, 1991). Todavia, as evidências farmacológicas

e fisiológicas extensas obtidas em tecidos e em animais intactos sugerem claramente a existência de múltiplos componentes dos receptores 5-HT₃. Recentemente, foram identificadas variantes do receptor 5-HT₃, explicando talvez a diversidade funcional observada.

Receptores 5-HT₄. Os receptores 5-HT₄ exibem ampla distribuição por todo o organismo. No SNC, são encontrados em neurônios dos cócolos superior e inferior, bem como no hipocampo. No trato gastrointestinal, localizam-se em neurônios (p. ex., plexo mioentérico), bem como em células musculares lisas e secretoras. Acredita-se que induza a secreção no trato alimentar e possa facilitar o reflexo peristáltico. Os receptores 5-HT₄ ativam a adenililciclase, resultando em elevação dos níveis intracelulares de AMP cíclico (Hedge e Eglén, 1996). O último efeito pode explicar a utilidade das benzamidas procinéticas em distúrbios gastrointestinais (ver Cap. 38).

Outros receptores da 5-HT clonados. Dois outros receptores clonados, os receptores 5-HT₆ e 5-HT₇, estão ligados à ativação da adenililciclase. Foram encontradas múltiplas variantes de junção do receptor 5-HT₇, embora as distinções funcionais não tenham sido esclarecidas. A ausência de agonistas e antagonistas seletivos impediu a realização de estudos definitivos sobre o papel dos receptores 5-HT₆ e 5-HT₇. Evidências circunstanciais sugerem que os receptores 5-HT₇ desempenham um papel no relaxamento do músculo liso, tanto no intestino quanto na vasculatura. O antipsicótico atípico clozapina tem alta afinidade pelos receptores 5-HT₆ e 5-HT₇. Ainda não foi estabelecido se essa propriedade está relacionada com maior eficácia da clozapina quando comparada com antipsicóticos convencionais. A clozapina parece ser eficaz em muitos pacientes que não respondem aos antipsicóticos convencionais (ver Cap. 20). Foram clonados 2 subtipos do receptor 5-HT₅; embora se tenha demonstrado recentemente que o receptor 5-HT_{5A} inibe a adenililciclase, o acoplamento funcional do receptor 5-HT_{5B} clonado ainda não foi descrito.

Locais de ação da 5-HT

A 5-HT desempenha importante papel na regulação da motilidade gastrointestinal, sendo armazenada e secretada por células enterocromafins e pelas plaquetas. Embora as reservas periféricas sejam responsáveis pela maior parte da 5-HT presente no organismo, essa monoamina também atua como neurotransmissor no SNC.

Células enterocromafins. As células enterocromafins, identificadas histologicamente, localizam-se na mucosa gastrointestinal, sendo a maior densidade observada no duodeno. Elas sintetizam 5-HT a partir do triptofano e armazenam tanto a 5-HT quanto outros autacóides, como o peptídeo vasodilatador, a substância P e outras cininas. A liberação basal da 5-HT entérica aumenta por estiramento mecânico, como aquele causado pela presença de alimento ou pela administração de solução salina hipertônica, bem como pela estimulação vagal eferente. A 5-HT provavelmente desempenha um papel adicional ao estimular a motilidade através da rede mioentérica de neurônios localizada entre as camadas de músculo liso (Gershon, 1991; ver também Cap. 38). A secreção acentuadamente aumentada da 5-HT e de outros autacóides no carcinóide maligno resulta em numerosas anormalidades cardiovasculares, gastrointestinais e do SNC. Além disso, a síntese de grandes quantidades da 5-HT por tumores carcinóides pode resultar em deficiência de triptofano e de niacina (pelagra).

Plaquetas. As plaquetas diferem de outros elementos figurados do sangue por expressar mecanismos envolvidos na captação, no armazenamento e na liberação endocitótica da 5-HT. A 5-HT não é sintetizada nas plaquetas, porém captada a partir da circulação e armazenada em grânulos secretores por transporte ativo, de modo semelhante à captação e ao armazenamento da norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas (ver Caps. 6 e 12). Por conseguinte, o transporte dependente de Na⁺ através da membrana das plaquetas é seguido de captação nos grânulos densos por meio de um gradiente eletroquímico gerado por uma ATPase de translocação de H⁺. As plaquetas têm a capacidade de manter um gradiente da 5-HT de até 1.000:1, com uma concentração interna de 0,6 M nas vesículas de armazenamento densas. A determinação da taxa de captação da 5-HT dependente de Na⁺ pelas plaquetas fornece um ensaio sensível para inibidores da captação da 5-HT.

A principal função das plaquetas consiste em formar um tampão nas células endoteliais lesadas. Em contrapartida, a integridade funcional do endotélio é de suma importância para a ação das plaquetas (Furchgott e Vanhoutte, 1989). A superfície endotelial é constantemente exposta a plaquetas, visto que as forças de cisalhamento do sangue circulante favorecem a estratificação centrífuga das plaquetas (Gibbons e Dzau, 1994). A liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF; óxido nítrico e talvez, outros componentes) antagoniza a ação vasoconstritora do tromboxano e da 5-HT (Furchgott e Vanhoutte, 1989; Fig. 11.4). O efeito final da agregação plaquetária é criticamente determinado pelo estado funcional do endotélio (Hawiger, 1992; Ware e Heistad, 1993). Quando as plaquetas estabelecem contato com o endotélio lesado, liberam substâncias que promovem a adesão plaquetária e a liberação da 5-HT, incluindo ADP, trombina e tromboxano A₂ (ver Caps. 26 e 55). A ligação da 5-HT a receptores 5-HT_{2A} plaquetários desencadeia uma resposta de agregação fraca, acentuadamente intensificada na presença de colágeno. Se a lesão do vaso sanguíneo atingir uma profundidade a ponto de expor o músculo liso vascular, a 5-HT exerce um efeito constritor direto, promovendo assim a hemostasia. Os autacóides localmente liberados (tromboxano A₂, cininas e peptídeos vasoativos) potencializam essa ação. Na aterosclerose, a formação do trombo é potencializada pela destruição do endotélio e, portanto, pela deficiência de EDRF. Ocorre indução de um ciclo de amplificação envolvendo a 5-HT na formação do trombo. Além da aterosclerose, esse tipo de ciclo também pode estar envolvido em outras doenças vasculares, incluindo o fenômeno de Raynaud e o vasospasmo coronariano.

Sistema cardiovascular. A resposta clássica dos vasos sanguíneos à 5-HT consiste em contração, particularmente na circulação esplâncnica, renal, pulmonar e cerebral, resposta também observada no músculo liso brônquico. A 5-HT também induz uma variedade de respostas cardíacas, que resultam da ativação de subtipos de receptores da 5-HT, estimulação ou inibição da atividade autônoma ou predomínio de respostas reflexas à 5-HT (Saxena e Villalón, 1990). Por conseguinte, a 5-HT exerce ações inotrópicas e cronotrópicas positivas sobre o coração, que podem ser atenuadas pela estimulação simultânea de nervos aferentes a partir de barorreceptores e quimiorreceptores. Um efeito sobre as terminações do nervo vago produz o reflexo de Bezold-Jarisch, causando bradicardia extrema e hipotensão. A resposta local dos vasos sanguíneos arteriais à 5-HT também pode ser inibidora, em decorrência da liberação do EDRF e de prostaglandinas e do bloqueio da liberação de norepinefrina dos nervos simpáticos. Em contrapar-

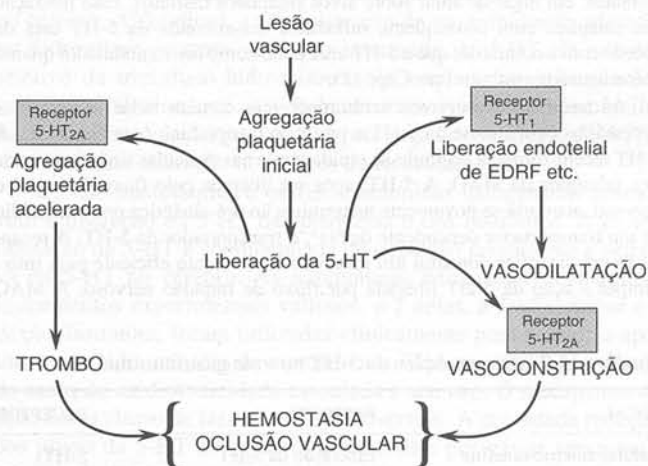


Fig. 11.4 Representação esquemática das influências locais da 5-HT plaquetária.

- A liberação da 5-HT armazenada nas plaquetas é desencadeada por agregação. As ações locais da 5-HT incluem ações de retroalimentação sobre as plaquetas (alteração morfológica e agregação acelerada), mediadas pela interação com receptores 5-HT_{2A} nas plaquetas, liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), mediada por receptores semelhantes ao 5-HT₁ no endotélio vascular, e contração do músculo liso vascular mediada por receptores 5-HT_{2A}. Essas influências atuam em combinação com muitos outros mediadores, que aparentemente não promovem a formação de trombo e a hemostasia.

tida, a 5-HT amplia a ação constritora local da norepinefrina, angiotensina II e histamina, reforçando a resposta hemostática à 5-HT (ver Gershon, 1991).

Trato gastrointestinal. As células enterocromafins na mucosa parecem constituir o local de síntese e de grande parte do armazenamento da 5-HT no organismo, atuando como fonte da 5-HT circulante. A 5-HT liberada por essas células penetra na veia porta e, subsequentemente, é metabolizada pela MAO-A no fígado (Gillis, 1985). A 5-HT que resiste à oxidação no fígado é rapidamente removida pelo endotélio dos capilares pulmonares e, a seguir, inativada pela MAO. A 5-HT liberada por estimulação mecânica ou vagal também atua localmente, regulando a função gastrointestinal. A motilidade do músculo liso gástrico e intestinal pode ser intensificada ou inibida (Dhama-na *et al.*, 1993) por meio de pelo menos 6 subtipos de receptores da 5-HT (Quadro 11.2). A resposta estimuladora é observada nas terminações nervosas sobre o músculo entérico longitudinal e circular (5-HT₄), nas células pós-sinápticas dos gânglios entéricos (5-HT₃ e 5-HT₁) e pelos efeitos diretos da 5-HT sobre as células musculares lisas (5-HT_{2A} no intestino e 5-HT_{2B} no fundo gástrico). No esôfago, a 5-HT, que atua nos receptores 5-HT₄, causa relaxamento ou contração, dependendo da espécie. Os receptores 5-HT₃, presentes em quantidade abundante em neurônios aferentes vagais e outros neurônios aferentes, bem como nas células enterocromafins, desempenham um papel fundamental nos vômitos (Grunberg e Hesketh, 1993). Foram descritas terminações serotoninérgicas no plexo mioentérico. Ocorre liberação da 5-HT entérica em resposta à acetilcolina, à estimulação nervosa noradrenérgica, a elevações da pressão intraluminal e redução do pH (Gershon, 1991), desencadeando a contração peristáltica.

Sistema nervoso central. A 5-HT influencia numerosas funções cerebrais, incluindo sono, cognição, percepção sensorial, atividade motora, regulação da temperatura, náusea, apetite, comportamento sexual e secreção hormonal. Todos os receptores 5-HT clonados são expressos no cérebro, freqüentemente em áreas superpostas. Embora os padrões de expressão dos receptores 5-HT não tenham sido definidos em neurônios individuais, é provável que múltiplos subtipos de receptores 5-HT com ações semelhantes ou antagônicas sejam expressos em neurônios individuais, levando a uma enorme diversidade de ações.

Os principais corpos celulares dos neurônios da 5-HT localizam-se nos núcleos da rafe do tronco encefálico e projetam-se através do cérebro e da medula espinal (ver Cap. 12). Além de sua liberação em sinapses distintas, as evidências sugerem que a serotonina também é liberada em locais de intumescimento axônico, denominados *varicosidades*, que não estabelecem contatos sinápticos distintos (Descarries *et al.*, 1990). Acredita-se que a 5-HT liberada em varicosidades não-sinápticas possa difundir-se para alvos distantes, em lugar de atuar sobre alvos sinápticos distintos. Essa liberação não-sináptica com consequente influência disseminada da 5-HT está de acordo com a opinião de que a 5-HT atua tanto como neuromodulador quanto como neurotransmissor (ver Cap. 12).

As terminações nervosas serotoninérgicas contêm todas as proteínas necessárias para síntese da 5-HT a partir do L-triptofano (ver Fig. 11.2). A 5-HT recém-formada acumula-se rapidamente nas vesículas sinápticas, onde fica protegida da MAO. A 5-HT, após ser liberada pelo fluxo de impulso nervoso, acumula-se novamente na terminação pré-sináptica por intermédio de um transportador dependente de Na⁺, o transportador da 5-HT. A recaptação pré-sináptica constitui um mecanismo altamente eficiente para interromper a ação da 5-HT liberada por fluxo de impulso nervoso. A MAO

Quadro 11.3 Efeitos fisiológicos dos receptores de serotonina

SUBTIPO	RESPOSTA
5-HT _{1A, B}	Aumento da condutância do K ⁺ Hiperpolarização
5-HT _{2A}	Diminuição da condutância do K ⁺ Despolarização lenta
5-HT ₃	Regulação de Na ⁺ , K ⁺ Despolarização rápida
5-HT ₄	Diminuição da condutância do K ⁺ Despolarização lenta

localizada em elementos pós-sinápticos e nas células circundantes inativa rapidamente a 5-HT que escapa da recaptação.

Eletrofisiologia. As consequências fisiológicas da liberação da 5-HT variam de acordo com a área cerebral e o elemento neuronal envolvido, bem como de acordo com a população de subtipo(s) de receptores da 5-HT expresso(s) (ver Aghajanian, 1995). A 5-HT exerce ações excitatórias e inibitórias diretas (Quadro 11.3), que podem ser observadas na mesma preparação, porém com diferentes padrões temporais. Assim, por exemplo, nos neurônios do hipocampo, a 5-HT causa hiperpolarização mediada por receptores 5-HT_{1A}, seguida de despolarização lenta mediada por receptores 5-HT₄.

A hiperpolarização da membrana e a redução da resistência ao impulso, induzidas pelos receptores 5-HT_{1A}, resultam de um aumento na condutância do K⁺. Esses efeitos iônicos, que são bloqueados pela toxina de pertussis, independem do AMP cíclico, sugerindo que os receptores 5-HT_{1A} acoplam-se diretamente, através de proteínas G semelhantes a G_i, a canais de K⁺ operados por receptores (Andrade *et al.*, 1986). Os receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos localizados sobre as células da rafe também induzem hiperpolarização dependente de K⁺. A proteína G envolvida é sensível à toxina de pertussis, porém a corrente de K⁺ é aparentemente diferente da produzida no nível dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos no hipocampo. Desconhece-se o mecanismo preciso de sinalização envolvido na inibição da liberação da 5-HT pelo auto-receptor 5-HT_{1D}, embora a inibição dos canais de cálcio regulados por voltagem provavelmente contribua para o mecanismo.

A despolarização lenta induzida por ativação dos receptores 5-HT_{2A} em áreas como o córtex pré-frontal, o núcleo acumbens e o núcleo motor facial envolve uma redução da condutância do K⁺ (Aghajanian *et al.*, 1987). Um segundo mecanismo distinto, que envolve correntes de membrana ativadas pelo Ca²⁺, intensifica a excitabilidade neuronal e potencializa a resposta a sinais excitatórios, como glutamato. O papel da hidrólise do fosfoinositídeo sinalizando a cascata nessas ações fisiológicas dos receptores 5-HT_{2A} ainda não foi definido com clareza. Parece que, nas áreas onde se verifica a coexistência de receptores 5-HT₁ e 5-HT_{2A}, o efeito da 5-HT reflete uma combinação das 2 respostas opostas, com hiperpolarização proeminente mediada por receptores 5-HT₁ e despolarização oposta mediada por receptores 5-HT_{2A}. Quando os receptores 5-HT_{2A} são bloqueados, verifica-se um aumento da hiperpolarização. Em muitas áreas corticais, os receptores 5-HT_{2A} localizam-se em interneurônios GABAérgicos e em células piramidais. A ativação de interneurônios aumenta a liberação de GABA (ácido γ-amino-bútrico), que diminui secundariamente a taxa de descarga das células piramidais. Por conseguinte, é possível que o receptor 5-HT_{2A} regule diferencialmente as células piramidais corticais, dependendo das células-alvo específicas (interneurônios *versus* células piramidais). Constatou-se que os receptores 5-HT_{2C} deprimem a corrente de K⁺ em ovócitos de *Xenopus* que expressam o mRNA do receptor clonado; não foi identificada definitivamente uma ação semelhante no cérebro. O receptor 5-HT₄, que está acoplado à ativação da adenililciclase, também induz uma despolarização neuronal lenta mediada por uma redução na condutância do K⁺. Não se sabe ao certo por que 2 famílias distintas de receptores 5-HT ligadas a diferentes vias de sinalização são capazes de exercer uma ação neurofisiológica comum. Ainda outro receptor, o 5-HT_{1P}, induz despolarização lenta. Esse receptor, que se acopla à ativação da adenililciclase, limita-se ao sistema nervoso entérico e tem perfil farmacológico singular (Gershon, 1991).

A rápida despolarização induzida por receptores 5-HT₃ reflete uma regulação direta de um canal iônico intrínseco à própria estrutura do receptor. A corrente interna induzida pelo receptor 5-HT₃ tem as características de um canal cátion-seletivo operado por ligantes. A despolarização da membrana é

Quadro 11.2 Algumas ações da 5-HT no trato gastrointestinal

LOCAL	RESPOSTA	RECEPTOR
Células enterocromafins	Liberação da 5-HT	5-HT ₃
	Inibição da liberação da 5-HT	5-HT ₄
Células ganglionares entéricas (pré-sinápticas)	Liberação de ACh	5-HT ₄
	Inibição da liberação de ACh	5-HT _{1P} , 5-HT _{1A}
Células ganglionares entéricas (pós-sinápticas)	Despolarização rápida	5-HT ₃
	Despolarização lenta	5-HT _{1P}
Músculo liso, intestinal	Contração	5-HT _{2A}
Músculo liso, fundo gástrico	Contração	5-HT _{2B}
Músculo liso, esôfago	Contração	5-HT ₄

NOTA: ACh, acetilcolina.

mediada por aumentos simultâneos na condutância do Na^+ e K^+ (Higashi e Nishi, 1982). Análises com a técnica de fixação de placas confirmaram que o receptor 5-HT₃ funciona como um complexo receptor-canal iônico, de modo comparável ao receptor colinérgico nicotínico. Os receptores 5-HT₃ foram caracterizados no SNC e nos gânglios simpáticos, nos nervos simpáticos e parassimpáticos aferentes primários, em neurônios entéricos e em linhagens celulares clonais derivadas neuronalmente, como as células NG108-15. As propriedades farmacológicas dos receptores 5-HT₃, que diferem das apresentadas por outros receptores 5-HT sugerem a possível existência de múltiplos subtipos de receptores 5-HT₃, podendo corresponder a diferentes combinações de subunidades (ver Cap. 12).

Comportamento. As alterações comportamentais induzidas por fármacos que interagem com os receptores 5-HT são extremamente diversas. Muitos modelos comportamentais de animais para avaliação inicial das propriedades agonistas e antagonistas de fármacos dependem de respostas reflexas ou motoras aberrantes, como reflexos de alarme, abdução das patas traseiras, contorções da cabeça e outros comportamentos estereotipados. Os paradigmas comportamentais operantes, como discriminação do fármaco, fornecem modelos de ativação de receptores da 5-HT específicos e mostram-se úteis na avaliação da ação de fármacos ativos no SNC, incluindo agentes que interagem com a 5-HT. Assim, p. ex., a investigação do mecanismo de ação dos fármacos alucinogênicos baseou-se, em grande parte, na sua discriminação (conforme discutido adiante). A discussão que se segue enfoca modelos animais que podem estar relacionados com condições patológicas observadas em seres humanos, sem pretender cobrir a volumosa literatura que trata da 5-HT e do comportamento. Consultar Glennon e Lucki, 1988; Zifa e Fillion, 1992; e Koek *et al.*, 1992, para uma excelente revisão desse tópico.

Ciclo de sono-vigília. O controle do ciclo do sono-vigília constitui um dos primeiros comportamentos em que foi identificada a atuação da 5-HT. Depois do trabalho pioneiro realizado em gatos por Mouret *et al.* (1967), muitos estudos mostraram que a depleção da 5-HT com o uso de *p*-clorofenilalanina causava insônia, que era revertida pela administração do precursor da 5-HT, 5-hidroxitriptofano. Já o tratamento com L-triptofano ou com agonistas não-seletivos da 5-HT acelerou o início do sono e prolongou o tempo total de sono. Constatou-se que os antagonistas da 5-HT aumentam e diminuem o sono de ondas lentas, o que provavelmente reflete uma função de interação ou de antagonismo para subtipos de receptores da 5-HT (para uma revisão, ver Wasquier e Dugovic, 1990). Um achado relativamente consistente relatado em seres humanos, bem como em animais de laboratório, consiste no aumento do sono de ondas lentas após a administração de um antagonista seletivo dos receptores 5-HT_{2A/2G} como a ritanserina.

Agressão e impulsividade. Os resultados de estudos efetuados em animais de laboratório e em seres humanos sugerem que a 5-HT desempenha um papel fundamental na agressão e na impulsividade. Numerosos estudos feitos em seres humanos revelaram a existência de uma correlação entre os baixos níveis da 5-HIAA no líquido cefalorraquidiano e a impulsividade violenta e agressão (Brown e Linnoila, 1990). Por exemplo, os baixos níveis de 5-HIAA estão associados a atos violentos de suicídio, mas não à ideação de suicídio em si (Virkkunen *et al.*, 1995). A exemplo de muitos dos efeitos da 5-HT, os estudos farmacológicos do comportamento agressivo em animais de laboratório não foram definitivos, embora tenha sido sugerido algum papel para a 5-HT. Dois estudos genéticos reforçaram e ampliaram essa noção. O receptor 5-HT_{1B} foi o primeiro receptor da 5-HT a ser investigado com o uso da técnica de alvo gênico por recombinação homóloga para eliminar o gene que codifica a proteína do receptor 5-HT_{1B} em camundongos (Sandau *et al.*, 1994). Esses denominados camundongos com *knockout* do receptor 5-HT_{1B} desenvolveram extrema agressão, sugerindo um papel para os receptores 5-HT_{1B} no desenvolvimento de vias neuronais importantes na agressão, ou um papel direto na mediação do comportamento agressivo. Um estudo genético realizado em seres humanos identificou uma mutação puntiforme no gene que codifica a MAO-A associada a extrema agressividade e retardamento mental (Brunner *et al.*, 1993), o que foi confirmado em camundongos mutantes com ausência de MAO-A (Cases *et al.*, 1995). Esses estudos genéticos dão crédito à pressuposição de que os comportamentos agressivos estão correlacionados com anormalidades na 5-HT.

Ansiedade e depressão. Os efeitos de fármacos 5-HT-ativos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) na ansiedade e em distúrbios depressivos, sugerem fortemente um efeito da 5-HT na mediação neuroquímica desses distúrbios. Todavia, os fármacos relacionados com a 5-HT com efeitos clínicos na ansiedade e depressão exercem efeitos variados

em modelos animais clássicos desses distúrbios, dependendo de determinados fatores, como o paradigma experimental, bem como da espécie e da raça animal. Por exemplo, o eficaz ansiolítico *bupiriona* (ver Cap. 19), um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, não reduz a ansiedade em paradigmas clássicos de aproximação-evitação, que foram importantes no desenvolvimento dos benzodiazepínicos ansiolíticos. Entretanto, a bupiriona e outros agonistas dos receptores 5-HT_{1A} mostram-se eficazes em outros testes comportamentais em animais utilizados para prever os efeitos ansiolíticos (Barrett e Vanover, 1993). Além disso, estudos recentes em camundongos com *knockout* dos receptores 5-HT_{1A} sugerem que esse receptor desempenha algum papel na ansiedade e, possivelmente, na depressão (Parks *et al.*, 1998; Ramboz *et al.*, 1998). Constatou-se que os agonistas de certos receptores da 5-HT, incluindo receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃ [p. ex., *m*-clorofenilpiperazina (mCPP)], exibem propriedades ansiogênicas em estudos realizados em animais de laboratório e em seres humanos. De forma semelhante, esses receptores foram implicados em modelos animais de depressão, como de-samparo aprendido.

Um achado impressionante em seres humanos com depressão consiste na reversão abrupta dos efeitos antidepressivos de fármacos, como os SSRI, por meio de manipulações que rapidamente reduzem a quantidade da 5-HT no cérebro. Essas abordagens incluem a administração de *p*-clorofenilalanina ou de bebida isenta de triptofano contendo grandes quantidades de aminoácidos neutros (Delgado *et al.*, 1990). Curiosamente, não se constatou que esse tipo de depleção da 5-HT agrava a depressão ou induz depressão em indivíduos não-deprimidos, sugerindo a necessidade da presença contínua da 5-HT para manter os efeitos desses fármacos. Esse achado clínico confirma os achados neuroquímicos menos convincentes que sugerem um papel da 5-HT na patogenia da depressão.

Manipulação farmacológica da quantidade da 5-HT nos tecidos

As estratégias experimentais para avaliação do papel da 5-HT dependem de técnicas que manipulam os níveis teciduais da 5-HT ou bloqueiam seus receptores. Até recentemente, a manipulação dos níveis da 5-HT endógena era a estratégia mais comumente utilizada, visto que as ações dos antagonistas da 5-HT eram pouco compreendidas.

A triptofano hidroxilase, a enzima que limita a velocidade na síntese da 5-HT, constitui um alvo vulnerável. Uma dieta com baixo teor de triptofano reduz a concentração da 5-HT no cérebro, enquanto a ingestão de uma carga de triptofano aumenta os níveis da 5-HT no cérebro. Além disso, a administração de um inibidor da triptofano hidroxilase provoca depleção acentuada da 5-HT. O inibidor seletivo da triptofano hidroxilase mais amplamente utilizado é a *p*-clorofenilalanina, que atua de modo irreversível. A *p*-clorofenilalanina causa depleção profunda e prolongada dos níveis da 5-HT, sem nenhuma alteração nos níveis de catecolaminas.

A *p*-cloroanfetamina e outras anfetaminas halogenadas promovem a liberação da 5-HT das plaquetas e dos neurônios. A rápida liberação da 5-HT é acompanhada de depleção prolongada e seletiva da 5-HT no cérebro. As anfetaminas halogenadas constituem instrumentos experimentais valiosos, e 2 delas, a *fenfluramina* e a *dexfenfluramina*, foram utilizadas clinicamente para reduzir o apetite, tendo sido retiradas do mercado nos EUA em 1998 após relatos de casos de cardiotoxicidade associada a seu uso. O mecanismo de ação dessa classe de fármacos é controverso. A acentuada redução dos níveis da 5-HT no cérebro, que persiste por várias semanas, é acompanhada de uma perda equivalente de proteínas localizadas seletivamente nos neurônios da 5-HT (transportador da 5-HT e triptofano hidroxilase), sugerindo que as anfetaminas halogenadas exercem uma ação neurotóxica. Apesar desses déficits bioquímicos de longa duração, os sinais neuroanatômicos de morte neuronal não são facilmente aparentes. Outra classe de compostos, os derivados da triptamina com anel substituído, como a 5,7-diidroxitriptamina (ver estrutura na Fig. 11.1), resulta em degeneração inequívoca de neurônios da 5-HT. Em animais adultos, a 5,7-diidroxitriptamina destrói seletivamente as terminações neuronais serotoninérgicas; os

corpos celulares intactos remanescentes permitem a regeneração posterior de terminações axônicas. Em animais recém-nascidos, a degeneração é permanente, visto que a 5,7-diidroxitriptamina destrói os corpos celulares serotoninérgicos, bem como as terminações axônicas.

Outro mecanismo altamente específico para alterar a disponibilidade sináptica da 5-HT consiste em inibir o reacúmulo pré-sináptico da 5-HT liberada neuronalmente. Os SSRI, como a *fluoxetina*, potencializam a ação da 5-HT liberada por atividade neuronal. Quando administrados concomitantemente com L-5-hidroxitriptofano, os SSRI induzem ativação acentuada das respostas serotoninérgicas. Os SSRI constituem um dos tratamentos mais modernos e mais amplamente utilizados para depressão endógena (ver Cap. 19). A *sibutramina* um inibidor da recaptação da 5-HT, norepinefrina e dopamina, é utilizada como supressor do apetite no tratamento da obesidade. O fármaco é convertido em 2 metabólitos ativos que provavelmente são responsáveis pelos seus efeitos terapêuticos. Ainda não se sabe qual o neurotransmissor primariamente responsável pelos efeitos da sibutramina.

Os tratamentos não-seletivos que alteram os níveis da 5-HT incluem inibidores da MAO e reserpina. Os inibidores da MAO bloqueiam a via principal de degradação, com conseqüente aumento dos níveis da 5-HT, enquanto o tratamento com reserpina libera as reservas intraneuronais, com depleção subsequente da 5-HT. Esses tratamentos alteram profundamente os níveis da 5-HT em todo o organismo. Todavia, devido à ocorrência de alterações comparáveis nos níveis de catecolaminas, a reserpina e os inibidores da MAO são de utilidade limitada como instrumentos de pesquisa. Ambos foram, em algumas ocasiões, úteis no tratamento de doenças mentais: a reserpina como agente antipsicótico (ver Cap. 20) e os inibidores da MAO como antidepressivos (ver Cap. 19).

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA 5-HT

Agonistas dos receptores da 5-HT

Os agonistas dos receptores da 5-HT de ação direta possuem estruturas químicas amplamente diferentes, bem como diversas propriedades farmacológicas (ver Quadro 11.4). Essa diversidade não é surpreendente considerando-se o número de subtipos de receptores da 5-HT. Os agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1A} ajudaram a elucidar as funções desse receptor no cérebro e resultaram numa nova classe de agentes ansiolíticos, incluindo *buspirona*, *gepirona* e *ipsaperona* (ver Cap. 19). Os agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1D} como o *sumatriptano* têm propriedades singulares que resultam em constrição dos vasos sanguíneos intracranianos. O sumatriptano foi o primeiro de uma série de novos agonistas dos receptores de serotonina disponível para o tratamento das crises agudas de enxaqueca (ver adiante). Outros agentes desse tipo atualmente aprovados pelo FDA nos EUA para tratamento agudo da enxaqueca incluem *zolmitriptano*, *naratriptano* e *rizatriptano*, todos eles sele-

tivos para receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B}. Uma grande série de agonistas seletivos dos receptores 5-HT₄ foi desenvolvida ou encontrada em fase de desenvolvimento para o tratamento de distúrbios do trato gastrointestinal (ver Cap. 38). Essas classes de agonistas seletivos dos receptores da 5-HT são discutidas com mais detalhes nos capítulos que tratam diretamente do tratamento das condições patológicas relevantes.

Agonistas dos receptores da 5-HT e enxaqueca. A cefaléia da enxaqueca aflige 10-20% da população, resultando em morbidade com perda de cerca de 64 milhões de dias de trabalho por ano nos EUA. Apesar de a enxaqueca ser uma síndrome neurológica específica, existe uma ampla variedade de manifestações. Os principais tipos são: enxaqueca sem aura (enxaqueca comum); enxaqueca com aura (enxaqueca clássica), que inclui subclasses de enxaqueca com aura típica; enxaqueca com aura prolongada; enxaqueca sem cefaléia; e enxaqueca com aura de início agudo; bem como vários outros tipos mais raros. As auras também podem aparecer sem cefaléia subsequente. A aura premonitória pode surgir até 24 h antes do início da dor e, com frequência, é acompanhada de fotofobia, hiperacusia, poliúria e diarreia, bem como distúrbios do humor e do apetite. A crise de enxaqueca pode durar horas ou dias, sendo seguida de intervalos prolongados sem dor. A frequência das crises de enxaqueca é extremamente variável, mas, em geral, varia de 1-2/ano a 1-4/mês.

A terapia das cefaléias classificadas como enxaqueca é complicada pela variabilidade das respostas observadas entre pacientes e no mesmo paciente, bem como pela falta de uma base experimental firme sobre a fisiopatologia da síndrome. A eficácia dos fármacos anti-enxaqueca varia com a ausência ou presença de aura, duração da cefaléia, sua gravidade e intensidade e a presença de fatores genéticos e ambientais ainda não definidos (Deleu *et al.*, 1998). Uma característica fisiopatológica bastante vaga e inconsistente da enxaqueca consiste na depressão de propagação de impulsos neurais a partir de um ponto focal de vasoconstrição, seguida de vasodilatação (Olesen *et al.*, 1981). Entretanto, é pouco provável que a vasoconstrição seguida de vasodilatação (depressão de propagação) ou a vasodilatação isoladamente sejam responsáveis pelo edema local e pela hipersensibilidade focal frequentemente observados em pacientes com enxaqueca.

Corroborando a hipótese segundo a qual a 5-HT constitui um mediador fundamental na patogenia da enxaqueca, os agonistas dos receptores da 5-HT tornaram-se a base do tratamento agudo da cefaléia da enxaqueca. Tal hipótese baseia-se em evidências obtidas em experimentos de laboratório, bem como nas seguintes evidências obtidas em seres humanos: (1) as concentrações plasmáticas e plaquetárias da 5-HT variam com as diferentes fases da crise de enxaqueca; (2) as concentrações urinárias da 5-HT e seus metabólitos estão elevadas durante a maioria das crises de enxaqueca; (3) a enxaqueca pode ser precipitada por determinados agentes, como

Quadro 11.4 Agentes serotoninérgicos: ações primárias e usos clínicos

RECEPTOR	AÇÃO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS	DISTÚRBO CLÍNICO
5-HT _{1A}	Agonista parcial	Buspirona, ipsaperona	Ansiedade, depressão
5-HT _{1D}	Agonista	Sumatriptano	Enxaqueca
5-HT _{2A/2C}	Antagonista	Metissergida, trazodona, risperidona, cetanserina	Enxaqueca, depressão, esquizofrenia
5-HT ₃	Antagonista	Ondansetrona	Vômitos induzidos por quimioterapia
5-HT ₄	Agonista	Cisaprida	Distúrbios gastrointestinais
Transportador da 5-HT	Inibidor	Fluoxetina, sertralina	Depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio do pânico, fobia social, distúrbio de estresse pós-traumático

reserpina e fenfuramina, que liberam aminas biogênicas, incluindo serotonina, dos locais de armazenamento intracelulares.

Agonistas dos receptores 5-HT₁: os triptanos. A introdução do *sumatriptano*, do *zolmitriptano*, do *naratriptano* e do *rizatriptano* na terapia da enxaqueca levou a um progresso significativo na pesquisa pré-clínica e clínica da enxaqueca. Em nível científico, os efeitos farmacológicos seletivos desses agentes, que receberam a designação de *triptanos*, nos receptores 5-HT₁ levaram a novas descobertas na fisiopatologia da enxaqueca. Do ponto de vista clínico, esses fármacos são agentes anti-enxaqueca agudos e eficazes. Sua capacidade de diminuir em vez de exacerbar as náuseas e os vômitos da enxaqueca representa um importante avanço no tratamento dessa afecção.

História. O desenvolvimento do *sumatriptano* constituiu a primeira abordagem experimentalmente baseada para a identificação e o desenvolvimento de uma nova terapia para a enxaqueca. Em 1972, Humphrey e colaboradores iniciaram um projeto a longo prazo destinado a identificar novos agentes terapêuticos no tratamento da enxaqueca (ver Humphrey *et al.*, 1990). O objetivo desse projeto era desenvolver vasoconstritores seletivos da circulação extracraniana com base nas teorias da etiologia da enxaqueca prevalentes no início da década de 1970. Humphrey e colaboradores partiram da identificação de receptores da 5-HT na carótida, com base na evidência de que a eficácia dos fármacos anti-enxaqueca tradicionais, como a ergotamina, derivava de sua capacidade de induzir vasoconstrição das anastomoses arteriovenosas carotídeas, presumivelmente por seus efeitos sobre os receptores da 5-HT (Saxena, 1978). A síntese de numerosos análogos novos da triptamina foi seguida de determinação de suas ações em preparações vasculares *in vitro* e em animais intactos. O *sumatriptano*, sintetizado pela primeira vez em 1984, provocou acentuada contração da veia safena isolada do cão (Humphrey *et al.*, 1988), vaso que supostamente continha o novo receptor da 5-HT localizado na circulação carótida. O *sumatriptano* tornou-se disponível para uso clínico nos EUA em 1992 e os outros 3 triptanos atualmente disponíveis foram aprovados pela Food and Drug Administration no final da década de 1990 (ver Limmroth e Diener, 1998).

Química. Os triptanos são derivados do indol, com substituintes nas posições 3 e 5. Suas estruturas são apresentadas na Fig. 11.5.

Propriedades farmacológicas. Ao contrário dos alcalóides do esporão do centeio (*ergot*) (ver adiante), os efeitos farmacológicos dos triptanos parecem limitar-se à família de receptores 5-HT₁, fornecendo provas de que essa subclasse de receptores desempenha importante papel no alívio agudo da crise de enxaqueca. Os triptanos são agentes muito mais seletivos que os alcalóides do esporão do centeio, uma vez que interagem poderosamente com os receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B} e têm pouca ou nenhuma afinidade pelos outros subtipos de receptores da 5-HT. Os triptanos são essencial-

mente inativos no nível dos receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos, β -adrenérgicos, dopamínicos, colinérgicos muscarínicos e dos benzodiazepínicos. As doses clinicamente eficazes dos triptanos e dos alcalóides do esporão do centeio não se correlacionam bem com sua afinidade pelos receptores 5-HT_{1A} ou 5-HT_{1E}, porém exibem boa correlação com suas afinidades pelos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Os dados atuais são, portanto, compatíveis com a hipótese de que os receptores 5-HT_{1B} e/ou 5-HT_{1D} constituem os locais receptores mais provavelmente envolvidos no mecanismo de ação de fármacos anti-enxaqueca aguda.

Mecanismo de ação. Foram formuladas 2 hipóteses para explicar a eficácia dos agonistas dos receptores 5-HT_{1B/D} na enxaqueca. Uma hipótese relaciona-se com a capacidade desses receptores induzirem constrição dos vasos sanguíneos intracranianos, incluindo anastomoses arteriovenosas. De acordo com um modelo fisiopatológico proeminente de enxaqueca, eventos ainda desconhecidos determinam uma dilatação anormal das anastomoses arteriovenosas carotídeas na cabeça. Foi relatado que até 80% do sangue arterial da carótida são "desviados" através dessas anastomoses, localizadas principalmente na pele do crânio e nas orelhas, desviando o sangue dos leitos capilares e causando assim isquemia e hipoxia cerebrais. Com base nesse modelo, o agente anti-enxaqueca eficaz deveria fechar os desvios e restabelecer o fluxo sanguíneo para o cérebro. Com efeito, a ergotamina, a diidroergotamina e o *sumatriptano* compartilham a capacidade de exercer esse efeito vascular com uma especificidade farmacológica que reflete os efeitos desses agentes sobre os subtipos de receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} (den Boer *et al.*, 1991).

Uma hipótese alternativa sobre a importância de um ou mais receptores 5-HT₁ na fisiopatologia da enxaqueca baseia-se na observação de que ambos os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} atuam como auto-receptores pré-sinápticos, modulando a liberação de neurotransmissor das terminações neuronais (ver Fig. 11.3). Os agonistas dos receptores 5-HT₁ podem bloquear a liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios no nível da terminação nervosa, no espaço perivascular. Com efeito, a ergotamina, a diidroergotamina e o *sumatriptano* são capazes de bloquear o extravasamento plasmático neurogênico na dura-máter que acompanha a despolarização de axônios perivasculares após a injeção de capsaicina ou a estimulação elétrica unilateral do nervo trigêmeo (Moskowitz, 1992). A capacidade de agonistas potentes dos receptores 5-HT₁ inibirem a liberação de neurotransmissor endógeno no espaço perivascular pode ser responsável por sua eficácia no tratamento agudo da enxaqueca.

Absorção, destino e excreção. Quando administrado por via subcutânea, o *sumatriptano* atinge sua concentração plasmática máxima em cerca de 12 min. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são observadas em 1-2 h. A biodisponibilidade após administração subcutânea é de cerca de 97%; após administração oral ou *spray* nasal, é de apenas 14-17%. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1-2 h. O *sumatriptano* é me-

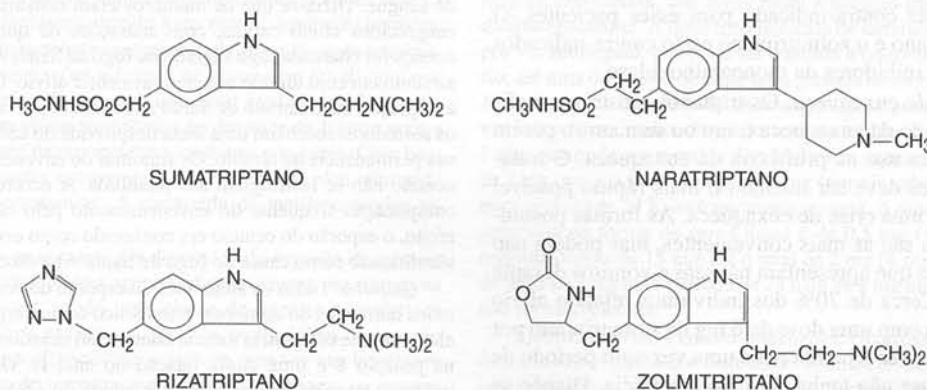


Fig. 11.5 Estruturas dos triptanos (agonistas seletivos dos receptores 5-HT₁).

tabolizado predominantemente pela MAO-A e seus metabólitos são excretados na urina.

O zolmitriptano atinge sua concentração plasmática máxima 1,5-2 h após administração oral. Sua biodisponibilidade é de cerca de 40% após ingestão oral. O zolmitriptano é convertido num metabólito *N*-desmetil ativo, cuja afinidade pelos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} é várias vezes maior do que a do fármaco original. Tanto o metabólito quanto o fármaco original apresentam meias-vidas de 2-3 h.

O naratriptano, administrado por via oral, atinge concentrações plasmáticas máximas em 2-3 h e tem biodisponibilidade absoluta de cerca de 70%. Trata-se do triptano de ação mais longa, com meia-vida de cerca de 6 h. Cinqüenta por cento de uma dose administrada de naratriptano são excretados de modo inalterado na urina e cerca de 30% são excretados como produtos de oxidação do citocromo P450.

O rizatriptano tem biodisponibilidade oral absoluta de cerca de 45% e atinge níveis plasmáticos máximos 1-1,5 h após a ingestão oral de comprimidos. Dispõe-se de uma forma posológica de desintegração oral que apresenta velocidade ligeiramente menor de absorção, produzindo níveis plasmáticos máximos do fármaco 1,6-2,5 h após sua administração. A principal via de metabolismo do rizatriptano ocorre por desaminação oxidativa pela MAO-A.

A ligação dos triptanos às proteínas plasmáticas varia de cerca de 14% (sumatriptano, rizatriptano) a 30% (naratriptano).

Efeitos adversos e contra-indicações. A administração de agonistas dos receptores 5-HT₁ tem sido associada a eventos cardíacos raros, porém graves, incluindo vasospasmo coronariano, isquemia transitória do miocárdio, arritmias atriais e ventriculares e infarto do miocárdio. A maioria desses eventos ocorreu em pacientes com fatores de risco de coronariopatia. Todavia, em geral, observam-se apenas efeitos colaterais mínimos com os triptanos no tratamento agudo da enxaqueca. Até 83% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito colateral após a injeção subcutânea de sumatriptano (Simmons e Blakeborough, 1994). Após injeção subcutânea, a maioria dos pacientes relata dor leve transitória, ardência ou sensação de queimação no local da injeção. O efeito colateral mais comum do sumatriptano na forma de *spray* nasal consiste em sabor amargo. Os triptanos administrados por via oral podem causar parestesia; astenia e fadiga, rubor; sensação de pressão, aperto ou dor no tórax, no pescoço e na mandíbula; sonolência; tontura; náuseas; e sudorese.

Os triptanos estão contra-indicados para pacientes com história de coronariopatia isquêmica ou vasoespástica, doença vascular cerebral ou periférica ou outras doenças cardiovasculares significativas. Esses fármacos também estão contra-indicados para pacientes com hipertensão fora de controle. O naratriptano está contra-indicado na presença de comprometimento renal ou hepático grave. O rizatriptano deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou hepática, porém não está contra-indicado para esses pacientes. O sumatriptano, o rizatriptano e o zolmitriptano estão contra-indicados em pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase.

Uso no tratamento da enxaqueca. Os triptanos mostram-se eficazes no tratamento agudo da enxaqueca (com ou sem aura), porém não são apropriados para uso na profilaxia da enxaqueca. O tratamento com esses agentes deve ser iniciado o mais rápido possível após o aparecimento de uma crise de enxaqueca. As formas posológicas orais dos triptanos são as mais convenientes, mas podem não ser práticas em pacientes que apresentam náuseas e vômitos durante a crise de enxaqueca. Cerca de 70% dos indivíduos relatam alívio significativo da cefaléia com uma dose de 6 mg de sumatriptano por via subcutânea, que pode ser repetida mais uma vez num período de 24 h caso a primeira dose não tenha aliviado a cefaléia. Dispõe-se também de uma formulação oral e de um *spray* nasal de sumatriptano. O início de ação ocorre em apenas 15 min com o *spray* nasal.

A dose oral recomendada de sumatriptano é de 25-100 mg, podendo ser repetida depois de 2 h, até o total de 200 mg no decorrer de um período de 24 h. Quando o sumatriptano é administrado por *spray* nasal, recomenda-se uma dose de 5-20 mg, que pode ser repetida depois de 2 h, até se atingir o máximo de 40 mg num período de 24 h. O zolmitriptano é administrado por via oral numa dose de 1,25-2,5 mg, que pode ser repetida depois de 2 h até o máximo de 10 mg num período de 24 h se a crise de enxaqueca persistir. O naratriptano é administrado por via oral numa dose de 1-2,5 mg, que não deve ser repetida com um intervalo de 4 h após a dose anterior. A dose máxima no decorrer de um período de 24 h não deve exceder 5 mg. A dose oral recomendada de rizatriptano é de 5-10 mg. Pode-se repetir a dose depois de 2 h, até alcançar o máximo de 30 mg num período de 24 h. Ainda não foi estabelecida a segurança no tratamento de mais de 3 ou 4 episódios de cefaléia com triptanos num período de 30 dias. Como os triptanos podem causar elevação aguda, ainda que geralmente pequena, da pressão arterial, não devem ser administrados a indivíduos com hipertensão fora de controle. Os triptanos não devem ser utilizados concomitantemente com derivados do esporão do centeio (ou antes de 24 h após a administração dos últimos) (*ver* adiante) e tampouco se deve utilizar mais de um triptano concomitantemente ou num intervalo de 24 h.

Esporão do centeio (ergot) e alcalóides do esporão do centeio. O dramático efeito do esporão do centeio ingerido durante a gravidez já é reconhecido há mais de 2.000 anos. No início do século XX, os princípios ativos do esporão do centeio foram isolados e identificados quimicamente, tendo-se iniciado um estudo detalhado de sua atividade biológica. A elucidação dos componentes do esporão do centeio e suas complexas ações representaram um importante capítulo na evolução da farmacologia moderna. Por conseguinte, os alcalóides do esporão do centeio são discutidos aqui, apesar de a grande complexidade de suas ações limitar seu uso terapêutico (Quadro 11.5). Os efeitos farmacológicos dos alcalóides do esporão do centeio são variados e complexos; todavia, em geral, resultam de suas ações como agonistas parciais ou antagonistas no nível dos receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos (*ver também* Cap. 10). O espectro dos efeitos observados depende do agente, da posologia, da espécie, do tecido, do estado fisiológico e endocrinológico e das condições experimentais.

História. O esporão do centeio (*ergot*) é um produto de um fungo (*Claviceps purpurea*) que cresce no centeio e em outros cereais. A contaminação de um cereal comestível por um fungo parasito e venenoso disseminou a morte durante séculos. Já em 600 a.C., uma tabuleta assíria fazia referência a uma "pústula nociva na espiga". Surgiram as primeiras descrições do envenenamento pelo esporão do centeio na Idade Média. Foram descritas epidemias estranhas, nas quais o sintoma característico consistia em gangrena dos pés, das pernas, das mãos e dos braços. Nos casos graves, o tecido tornava-se seco e enegrecido, e os membros mumificados caíam sem perda de sangue. Dizia-se que os membros eram consumidos pelo fogo sagrado, enegrecidos como carvão, com sensações de queimação agonizantes. A doença foi chamada fogo sagrado ou fogo de Santo Antônio, em homenagem ao santo em cujo túmulo se acreditava obter alívio. O alívio que ocorria após a migração até o túmulo de Santo Antônio era provavelmente real, visto que os sofrendores recebiam uma dieta desprovida do cereal contaminado durante sua permanência no túmulo. Os sintomas do envenenamento pelo esporão do centeio não se restringiam aos membros. A ocorrência de aborto era uma complicação freqüente do envenenamento pelo esporão do centeio. Com efeito, o esporão do centeio era conhecido como erva obstétrica antes de ser identificado como causa do fogo de Santo Antônio.

Química. Todos os alcalóides do esporão do centeio podem ser considerados derivados do composto tetracíclico 6-metilergolina (Quadro 11.6). Os alcalóides de ocorrência natural contêm um substituinte nas configurações β , na posição 8 e uma dupla ligação no anel D. Os alcalóides naturais de interesse terapêutico são derivados amida do ácido *D*-lisérgico. O primeiro alcalóide do esporão do centeio puro, a ergotamina, foi obtido em 1920, seguido pelo isolamento da ergonovina, em 1932. Foram preparados nume-

Quadro 11.5 Ações farmacológicas de alcalóides do esporão do centeio selecionados

Composto	Ações farmacológicas		
	INTERAÇÕES COM RECEPTORES TRIPTAMINÉRGICOS	INTERAÇÕES COM RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	INTERAÇÕES COM RECEPTORES α -ADRENÉRGICOS
Ergotamina	Agonista parcial em certos vasos sanguíneos; antagonista não-seletivo em vários músculos lisos; agonista/antagonista fraco no SNC	Nenhuma ação notável sobre estruturas centrais ou periféricas, porém alta potência emética após administração intravenosa	Agonista parcial e antagonista nos vasos sanguíneos e em vários músculos lisos; principalmente antagonista nos sistemas nervosos central e periférico
Diidroergotamina	Agonista parcial e antagonista em alguns músculos lisos; pode atuar como agonista no núcleo geniculado lateral	Antagonista não-seletivo nos gânglios simpáticos; baixa potência emética	Agonista parcial nas veias; antagonista nos vasos sanguíneos, em vários músculos lisos e nos sistemas nervoso central e periférico
Bromocriptina	Foram relatadas apenas algumas ações antagonistas fracas	Agonista parcial e antagonista em várias áreas do SNC; provável agonista na inibição da secreção de prolactina; menor potência emética do que a da ergotamina	Nenhum efeito agonista; antagonista ligeiramente menos potente que a diidroergotamina em vários tecidos
Ergonovina e metilergonovina	Agonistas parciais nos vasos sanguíneos placentários e umbilicais humanos; antagonistas seletivos e bastante potentes em vários músculos lisos; agonistas parciais e antagonistas em algumas áreas do SNC	Antagonistas fracos em certos vasos sanguíneos; agonistas parciais e antagonistas em várias áreas do SNC; menos potentes do que a bromocriptina na produção de vômitos ou na inibição da secreção de prolactina	Agonistas parciais nos vasos sanguíneos (menos que a ergotamina); pouca ação antagonista
Metissergida	Agonista parcial em certos vasos sanguíneos e áreas do SNC; antagonista seletivo e muito potente em muitos tecidos e áreas do SNC	Pouca evidência de atividade agonista ou antagonista; nenhuma atividade emética	Pouca ou nenhuma ação agonista ou antagonista

rosos derivados semi-sintéticos dos alcalóides do esporão do centeio por hidrogenação catalítica dos alcalóides naturais, como a diidroergotamina. Outro derivado sintético, a *bromocriptina* (2-bromo- α -ergocriptina), é utilizado no controle da secreção de prolactina (ver Cap. 56). Todavia, essa propriedade deriva de um efeito agonista dopamínico da substância. Outros produtos dessa série incluem a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), um potente alucinógeno, e a metissergida, um antagonista da serotonina. Essas substâncias são discutidas adiante, neste capítulo.

Absorção, destino e excreção. As propriedades farmacocinéticas dos alcalóides do esporão do centeio foram revistas por Perrin (1985). A administração oral de ergotamina resulta em concentrações sistêmicas indetectáveis da mesma, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade após administração sublingual também é pequena e, com frequência, inadequada para fins terapêuticos. Embora se considere que a administração concomitante de cafeína melhora tanto a velocidade quanto a extensão de sua absorção, a biodisponibilidade da ergotamina ainda é provavelmente inferior a 1%. A biodisponibilidade após a administração de supositórios retais é maior.

A ergotamina é metabolizada no fígado por vias que, em grande parte, ainda não foram definidas, com 90% dos metabólitos sendo excretados na bile. Podem ser encontrados apenas traços da ergotamina não-metabolizada na urina e nas fezes. Ela provoca vasoconstrição que persiste por 24 h ou mais, apesar de uma meia-vida plasmática de cerca de 2 h. A diidroergotamina sofre absorção muito menos completa e é eliminada com mais rapidez que a ergotamina, presumivelmente devido à sua rápida depuração hepática.

A ergonovina e a metilergonovina sofrem rápida absorção após administração oral e atingem concentrações máximas no plasma em 60-90 min, que são mais de 10 vezes aquelas obtidas com uma dose equivalente de ergotamina. Pode-se observar um efeito uterotônico no decorrer de 10 min após a administração oral de 0,2 mg de ergonovina a mulheres pós-parto. Com base na duração relativa de sua ação, a ergonovina é metabolizada e/ou eliminada mais rapidamente que a ergotamina. A meia-vida da metilergonovina no plasma varia de 0,5-2 h.

Uso no tratamento da enxaqueca. Os derivados do esporão do centeio foram considerados pela primeira vez agentes eficazes contra enxaqueca na década de 1920 e continuam sendo uma classe de agentes terapêuticos utilizados para alívio agudo da enxaqueca. Todavia, os alcalóides do esporão do centeio são agentes farmacológicos não-seletivos, uma vez que interagem com numerosos receptores de neurotransmissores, incluindo os receptores 5-HT₁ e 5-HT₂, bem como os receptores adrenérgicos e dopaminérgicos. Assim, por exemplo, o alcalóide do esporão do centeio diidroergotamina

pode competir potentemente com radioligantes pela sua ligação a uma variedade de subpopulações de receptores, incluindo todos os receptores 5-HT₁ conhecidos, bem como diversos outros receptores de aminas biogênicas, como os receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, dopamínicos D₂ e α_1 e α_2 -adrenérgicos. Os múltiplos efeitos farmacológicos dos alcalóides do esporão do centeio complicaram a determinação de seu mecanismo exato de ação no tratamento agudo da enxaqueca. Com base no mecanismo de ação do sumatriptano e de outros agonistas dos receptores 5-HT_{1B/1D} (discutidos anteriormente), as ações dos alcalóides do esporão do centeio no nível dos receptores 5-HT_{1B/1D} provavelmente medeiam seus efeitos anti-enxaqueca agudos. O derivado do esporão do centeio *metissergida*, que atua mais comumente como antagonista dos receptores 5-HT, foi utilizado no tratamento profilático da cefaléia da enxaqueca e é discutido adiante, na seção sobre antagonistas dos receptores da 5-HT.

O uso dos alcalóides do esporão do centeio na enxaqueca deve restringir-se a pacientes que sofrem crises frequentes de enxaqueca moderada ou infrequentes de enxaqueca grave. A exemplo de outras medicações utilizadas para abortar uma crise, o paciente deve ser avisado quanto à necessidade de tomar as preparações de esporão do centeio o mais rápido possível após o início da cefaléia. A absorção gastrointestinal dos alcalóides do esporão do centeio é errática, o que explica, talvez, a grande variação observada na resposta dos pacientes a esses fármacos. Por conseguinte, as preparações atualmente disponíveis nos EUA incluem comprimidos sublinguais de *tartarato de ergotamina*, um *spray* nasal e solução para injeção de *mesilato de diidroergotamina*. A dose recomendada de tartarato de ergotamina é de 2 mg por via sublingual, que pode ser repetida a intervalos de 30 min, se necessário, até uma dose total de 6 mg num período de 24 h ou de 10 mg por semana. As injeções de mesilato de diidroergotamina podem ser administradas por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular. A dose recomendada é de 1 mg, que pode ser repetida depois de 1 h, se necessário, até uma dose total de 2 mg (por via intravenosa) ou 3 mg (por via subcutânea ou intramuscular) num período de 24 h, ou 6 mg numa semana. A dose de mesilato de diidroergotamina na forma de *spray* nasal é de 0,5 mg (1 *spray*) em cada narina, repetida depois de 15 min até o total de 2 mg (4 *sprays*). A segurança do uso de mais de 3 mg num período de 24 h ou de 4 mg num período de 7 dias ainda não foi estabelecida.

Efeitos adversos e contra-indicações. Ocorrem náuseas e vômitos, devido a um efeito direto nos centros dos vômitos do SNC, em cerca de 10% dos pacientes após a administração oral de ergotamina e em aproximadamente o dobro desse número após administração parenteral. Esse efeito colateral é problemático, visto que as náuseas e, algumas vezes, os vômitos fazem parte

da sintomatologia da cefaleia da enxaqueca. Fraqueza das pernas é comum e podem ocorrer dores musculares, algumas vezes intensas, nos membros. A dormência e o formigamento dos dedos das mãos e dos pés são outras manifestações que lembram o ergotismo passível de ser causado por esse alcalóide. Também foi observada a ocorrência de desconforto e dor precordial, sugerindo angina de peito, bem como taquicardia ou bradicardia transitórias, presumivelmente em decorrência do vasospasmo coronariano induzido pela ergotamina. Podem ocorrer edema e prurido localizados num paciente hipersensível ocasional; todavia, em geral não é necessário interromper a terapia com ergotamina. No caso de envenenamento agudo ou crônico (ergotismo), o tratamento consiste na suspensão completa do fármaco agressor e em medidas sintomáticas. As últimas incluem medidas para manter a circulação adequada com agentes como anticoagulantes, dextrano de baixo peso molecular e vasodilatadores potentes, como nitroprussiato de sódio por via intravenosa. A diidroergotamina tem menos potência que a ergotamina como emético, vasoconstritor e ocitócico.

Os alcalóides do esporão do centeio estão contra-indicados para mulheres que estão ou podem ficar grávidas, visto que eles podem causar dano fetal e aborto. Os alcalóides do esporão do centeio também estão contra-indicados para pacientes com doença vascular periférica, coronariopatia, hipertensão, comprometimento da função hepática ou renal e sepse. Os alcalóides do esporão do centeio não devem ser tomados menos de 24 h após o uso de triptanos e tampouco devem ser utilizados concomitantemente com outros fármacos capazes de produzir vasoconstrição.

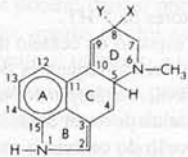
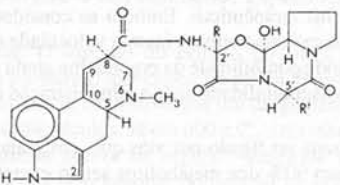
Uso dos alcalóides do esporão do centeio na hemorragia pós-parto. Todos os alcalóides naturais do esporão do centeio aumentam acentuadamente a atividade motora do útero. Após a administração de pequenas doses, ocorre aumento na força e/ou frequência das contrações; todavia, essas contrações são seguidas de um grau normal de relaxamento. À medida que se aumenta a dose, as contrações tornam-se mais poderosas e prolongadas, o tônus em repouso aumenta acentuadamente e pode ocorrer contratura persistente. Embora essa característica impeça o uso desses agentes para indução ou facilitação do trabalho de parto, é muito compatível com seu emprego pós-parto ou após o aborto para controlar o sangramento e manter a contração uterina. O útero grávido é muito sensível, podendo-se administrar pequenas doses de alcalóides do esporão do centeio imediatamente após o parto a fim de obter uma acentuada

resposta uterina, em geral sem efeitos colaterais significativos. Na prática obstétrica atual, os alcalóides do esporão do centeio são utilizados primariamente para evitar a ocorrência de hemorragia pós-parto. Embora todos os alcalóides naturais do esporão do centeio tenham qualitativamente o mesmo efeito sobre o útero, a *ergonovina* é a mais ativa, além de ser menos tóxica, que a ergotamina. Por esses motivos, a ergonovina e seu derivado semi-sintético, a *metilergonovina*, substituíram outras preparações de esporão de centeio como agentes estimulantes uterinos em obstetrícia.

Dietilamida do ácido D-lisérgico (LSD). Dentre os numerosos agentes que atuam como agonistas não-seletivos da 5-HT, o LSD é a mais notável. Esse derivado do esporão do centeio altera profundamente o comportamento humano, induzindo distúrbios da percepção, como distorção sensorial (especialmente visual e auditiva) e alucinações em doses de apenas 1 µg/kg. Os potentes efeitos do LSD sobre a mente explicam seu uso abusivo pelos seres humanos (ver Cap. 24), bem como a fascinação dos cientistas pelo seu mecanismo de ação. A estrutura química do LSD é apresentada no Quadro 11.6.

O LSD foi sintetizado em 1943 por Albert Hoffman, que descobriu suas propriedades peculiares ao ingerir acidentalmente a droga. O precursor químico, o ácido lisérgico, ocorre naturalmente num fungo que cresce no trigo e no centeio, mas que carece de ações alucinogênicas. O LSD contém uma indolalquilamina em sua estrutura, e os primeiros investigadores postularam que esse componente deveria interagir com os receptores 5-HT. Estudos extensos mostraram que o LSD interage com receptores da 5-HT no cérebro, atuando como agonista/agonista parcial. O LSD imita a 5-HT no nível dos auto-receptores 5-HT_{1A} nos corpos celulares da rafe, produzindo acentuada redução da taxa de descarga dos neurônios serotoninérgicos. Na rafe, o LSD e a 5-HT são igualmente eficazes; todavia, em áreas de projeções axônicas serotoninérgicas (como os centros de conexão visual), o LSD é muito menos eficaz que a 5-HT (Aghajanian *et al.*, 1987). Essa ação não-uniforme nos corpos celulares e em áreas-alvo podem explicar as respostas visuais anormais produzidas pelo LSD. Na discriminação de fármacos, um modelo comportamental animal que se acredita possa refletir os efeitos subjetivos de

Quadro 11.6 Alcalóides do esporão do centeio naturais e semi-sintéticos

A. ALCALÓIDES DE AMINA E CONGÊNERES			B. ALCALÓIDES DE AMINOÁCIDOS		
					
ALCALÓIDE	X	Y	ALCALÓIDE [§]	R(2')	R'(5')
Ácido <i>d</i> -lisérgico	-COOH	-H	Ergotamina	-CH ₃	-CH ₂ -fenil
Ácido <i>d</i> -isolisérgico	-H	-COOH	Ergosina	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Dietilamida do ácido <i>d</i> -lisérgico (LSD)	-C(=O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	-H	Ergostina	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -fenil
Ergonovina (ergometrina)	-C(=O)NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH	-H	Grupo da ergotoxina:		
			Ergocornina	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂
			Ergocristina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -fenil
			α-ergocriptina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
			β-ergocriptina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Metilergonovina	-C(=O)NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH	-H	Bromocriptina [†]	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Metissergida*	-C(=O)NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH	-H			
Lisurida	-H	-NH-C(=O)N(CH ₂ CH ₃) ₂			
Lisergol	-CH ₂ OH	-H			
Lergotril ^{†, ‡}	-CH ₂ CN	-H			
Metergolina ^{*, †}	-CH ₂ -NH-C(=O)-O-CH ₂ -fenil	-H			

* Contém uma substituição metil em N 1.

† Contém átomos de hidrogênio em C 9 e em C 10.

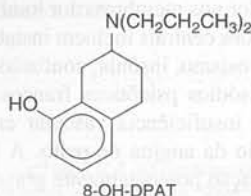
‡ Contém um átomo de cloro em C 2.

§ Os derivados diidro contêm átomos de hidrogênio em C 9 e C 10.

¶ Contém um átomo de bromo em C 2.

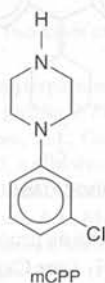
drogas utilizadas de modo abusivo, os efeitos do LSD e de outras drogas alucinogênicas sobre o estímulo discriminativo parecem ser mediados pela ativação dos receptores 5-HT_{2A} (Glennon, 1990). Em conformidade com esses resultados comportamentais, as análises de hidrólise de fosfoinosítido ligado a receptores mostram que o LSD e outras drogas alucinogênicas atuam como agonistas parciais ou totais no nível dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Uma importante questão que ainda não foi resolvida é saber se a propriedade agonista de drogas alucinogênicas no nível dos receptores 5-HT_{2C} contribui para as alterações comportamentais. O LSD também interage poderosamente com muitos outros receptores da 5-HT, incluindo receptores recém-clonados, cujas funções ainda não foram determinadas. Já os derivados alucinogênicos da fenetilamina, como o 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano, são agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{2A/2C}. Os sinais promissores de progresso na elucidação das ações dos alucinógenos resultam das investigações clínicas dos alucinógenos. Hoje, é possível testar em seres humanos as hipóteses desenvolvidas em modelos animais. Assim, p. ex., os estudos de imageamento PET (Vollenweider *et al.*, 1997) revelaram que a administração do alucinógeno psilocibina imita o padrão de ativação cerebral encontrado em pacientes esquizofrênicos apresentando alucinações. Em conformidade com os resultados obtidos de estudos em animais, essa ação da psilocibina é bloqueada mediante tratamento prévio com antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C} (Vollenweider *et al.*, 1998).

8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina (8-OH-DPAT). Esse agonista protótipo seletivo dos receptores 5-HT_{1A} constitui um valioso instrumento experimental. A estrutura da 8-OH-DPAT é a seguinte:



A 8-OH-DPAT não interage com outros membros da subfamília de receptores 5-HT₁ nem com receptores 5-HT₂, 5-HT₃ ou 5-HT₄. A 8-OH-DPAT reduz a taxa de descarga das células da rafe ao ativar os auto-receptores 5-HT_{1A} e inibir a descarga neuronal em campos terminais (p. ex., hipocampo) por interação direta com os receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos. Uma série de arilpiperazinas de cadeia longa, como a *bupiriona*, a *gepirona* e a *ipsapirona*, atuam como agonistas parciais seletivos no nível dos receptores 5-HT_{1A}. Outras arilpiperazinas estreitamente relacionadas atuam como antagonistas dos receptores 5-HT_{1A}. A *bupiriona*, o primeiro fármaco clinicamente disponível dessa série, tem sido eficaz no tratamento da ansiedade (ver Cap. 19). Foi postulado que as propriedades sedativas dos benzodiazepínicos, que estão ausentes na *bupiriona*, podem explicar por que os pacientes habitualmente preferem os benzodiazepínicos para alívio da ansiedade. Outras arilpiperazinas (*gepirona* e *ipsapirona*) estão sendo desenvolvidas para o tratamento da depressão e da ansiedade.

m-clorofenilpiperazina (mCPP). As ações *in vivo* da mCPP refletem primariamente a ativação dos receptores 5-HT_{1B} e/ou 5-HT_{2A/2C} embora esse agente não seja subtipo-seletivo em estudos de ligação a radioligantes *in vitro*. A mCPP (cuja estrutura é apresentada adiante) é um metabólito ativo do antidepressivo *trazodona*.



A mCPP tem sido extensamente utilizada para avaliar a função da 5-HT no cérebro de seres humanos. O fármaco altera diversos

parâmetros neuroendócrinos e induz efeitos comportamentais profundos, sendo a ansiedade o sintoma proeminente (Murphy, 1990). A mCPP eleva a secreção de cortisol e de prolactina, provavelmente por uma combinação de ativação dos receptores 5-HT₁ e 5-HT_{2A/2C}. Além disso, aumenta a secreção de hormônio do crescimento, aparentemente por um mecanismo que não depende da 5-HT. Os receptores 5-HT_{2A/2C} parecem mediar pelo menos parte dos efeitos ansiogênicos da mCPP, visto que os antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C} atenuam a ansiedade induzida pela mCPP. Estudos realizados em animais sugerem uma participação maior do receptor 5-HT_{2C} nas ações ansiogênicas da mCPP.

Antagonistas dos receptores da 5-HT

As propriedades dos antagonistas dos receptores 5-HT também variam amplamente. Os alcalóides do esporão do centeio e compostos relacionados tendem a atuar como antagonistas inespecíficos dos receptores 5-HT; todavia, alguns derivados do esporão do centeio, como a *metergolina*, ligam-se preferencialmente a membros da família dos receptores 5-HT₂. Na atualidade, dispõe-se de vários antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃. Os membros dessas classes de fármacos possuem estruturas químicas amplamente diferentes, sem nenhum componente estrutural em comum passível de contribuir previsivelmente para sua alta afinidade. A *cetanserina* é o protótipo dos antagonistas dos receptores 5-HT_{2A} (ver adiante). Uma grande série de antagonistas dos receptores 5-HT₃ está sendo explorada para o tratamento de diversos distúrbios gastrointestinais (ver Cap. 38). A *ondansetrona*, a *dolasetrona* e a *granisetrona* – todas antagonistas dos receptores 5-HT₃ – mostraram ser altamente eficazes no tratamento das náuseas induzida por quimioterapia (Grunberg e Hesketh, 1993; ver também Cap. 38).

Os efeitos clínicos de fármacos relacionados com 5-HT apresentam frequentemente um atraso significativo no seu início de ação, como é particularmente o caso dos fármacos utilizados no tratamento de distúrbios afetivos, como ansiedade e depressão (ver Cap. 19). Esse início tardio despertou considerável interesse nas alterações potenciais adaptativas na densidade e na sensibilidade dos receptores 5-HT após tratamento farmacológico crônico. Estudos laboratoriais documentaram uma subsensibilidade dos receptores produzida por agonistas e infra-regulação dos subtipos de receptores 5-HT – uma resposta compensatória comum a muitos sistemas de neurotransmissores. Todavia, ocorre um processo adaptativo pouco habitual, a infra-regulação dos receptores 5-HT_{2C} induzida por antagonistas em ratos e camundongos após tratamento crônico com antagonistas (Sanders-Bush, 1990). O mecanismo dessa regulação paradoxal dos receptores 5-HT_{2A/2C} despertou considerável interesse, visto que muitos fármacos clinicamente eficazes, incluindo clozapina, cetanserina e amitriptilina, exibem essa propriedade peculiar. Esses fármacos, bem como vários outros antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C}, possuem atividade intrínseca negativa, reduzindo a atividade constitutiva (espontânea) dos receptores numa linhagem celular que expressa o cDNA do receptor 5-HT_{2C} (Barker *et al.*, 1994). Essa propriedade de atividade intrínseca negativa é contrária aos conceitos clássicos, segundo os quais se acredita que os antagonistas dos receptores bloqueiam a ação de um agonista, mas não exercem qualquer efeito isoladamente. Constatou-se que outro grupo de antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C} atua de acordo com o mecanismo clássico. Não se sabe se essas diferenças nas propriedades dos antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C} têm significado clínico.

Cetanserina. A *cetanserina* (cuja estrutura é apresentada adiante) abriu uma nova era na farmacologia dos receptores da 5-HT. Ela bloqueia poderosamente os receptores 5-HT_{2A}, exerce bloqueio menos potente sobre os receptores 5-HT_{2C} e não tem efeito significativo algum sobre os receptores 5-HT₃ ou 5-HT₄ ou qualquer membro da família dos receptores 5-HT₁.

da 5-HT é irrelevante, visto que os receptores 5-HT_{2A} não estão envolvidos nas respostas alérgicas humanas. Alguns médicos recomendam a ciproptadina para anular os efeitos colaterais sexuais de inibidores seletivos da recaptação da 5-HT, como a fluoxetina e a sertralina (ver Cap. 19). As ações bloqueadoras da ciproptadina no nível da 5-HT explicam seu valor na síndrome pós-gastrectomia, na hipermotilidade intestinal do carcinóide e na profilaxia da enxaqueca. Entretanto, a ciproptadina não constitui o tratamento preferido para essas condições.

Os efeitos colaterais da ciproptadina incluem aqueles comuns a outros antagonistas dos receptores H₁, como sonolência. Observou-se a ocorrência de ganho ponderal e aumento do crescimento em crianças, atribuídos a uma interferência na regulação da secreção do hormônio do crescimento.

PERSPECTIVAS

A disponibilidade de reagentes moleculares, como clones de cDNA que codificam subtipos dos receptores 5-HT e transportadores de neurotransmissores 5-HT-seletivos (Cap. 19), bem como de camundongos geneticamente alterados, deverá intensificar o desenvolvimento de agentes terapêuticos mais seletivos. Na atualidade,

sabe-se que os subtipos de receptores da 5-HT possuem graus variáveis de atividade constitutiva/espontânea. Além disso, existem antagonistas dos receptores da 5-HT que simplesmente bloqueiam a ocupação dos receptores por agonistas (*antagonistas*) ou que estabilizam configurações não-produtivas dos receptores e bloqueiam a ocupação por agonistas (*agonistas inversos*). Apesar das evidências escassas sobre uma atividade constitutiva *in vivo*, o desenvolvimento de fármacos poderá ser ainda mais aprimorado ao visar a redução da atividade neuronal constitutiva preexistente em contraposição com o bloqueio da ação neurotransmissora excessiva. Modelos experimentais mais aprimorados para disfunções comportamentais de origem complexa, como ansiedade, depressão, agressão, compulsividade e outras disfunções, já revelaram resultados terapêuticos passíveis de serem obtidos mediante o bloqueio simultâneo de múltiplas populações de receptores. O desenvolvimento de modelos animais capazes de refletir mecanismos fisiológicos que influenciam, por exemplo, o sono, o sexo, o apetite, as emoções, a percepção sensorial e de dor, o controle motor e a digestão em seres humanos deverá permitir uma elucidação maior de subpopulações de receptores passíveis de atuar como alvos para alívio de disfunções nesses processos complexos.

Para uma abordagem adicional da enxaqueca, consultar os Caps. 15, 361 do *Harrison Medicina Interna*, 15ª ed., McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 2002.

BIBLIOGRAFIA

- Andrade, R., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. AG protein couples serotonin and GABA-B receptors to the same channels in hippocampus. *Science*, **1986**, 234:1261-1265.
- Barker, E.L., Westphal, R.S., Schmidt, D., and Sanders-Bush, E. Constitutively active 5HT_{2C} receptors reveal novel inverse agonist activity of receptor ligands. *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269:11687-11690.
- Brunner, H.C., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H., and van Oost, B.A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, **1993**, 262:578-580.
- Burns, C.M., Chu, H., Rueter, S.M., Hutchinson, L.K., Canton, H., Sanders-Bush, E., and Emerson, R.B. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature*, **1997**, 387:303-308.
- Cases, O., Seif, I., Grimby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Muller, U., Aguet, M., Babinet, C., Shih, J.C., et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, **1995**, 268:1763-1766.
- Delgado, P.L., Charney, D.S., Price, L.H., Aghajanian, G.K., Landis, H., and Heninger, G.R. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch. Gen. Psychiatry*, **1990**, 47:411-418.
- den Boer, M.O., Villalon, C.M., Heiligers, J.P., Humphrey, P.P., and Saxena, P.R. Role of 5-HT₁-like receptors in the reduction of porcine cranial arteriovenous anastomotic shunting by sumatriptan. *Br. J. Pharmacol.*, **1991**, 102:323-330.
- Doenicke, A., Brand, J., and Perrin, V.L. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet*, **1988**, 1:1309-1311.
- Gaddum, J.H., and Picarelli, Z.P. Two kinds of tryptamine receptors. *Br. J. Pharmacol.*, **1957**, 12:323-328.
- Higashi, H., and Nishi, S. 5-Hydroxytryptamine receptors of visceral primary afferent neurons on rabbit nodose ganglia. *J. Physiol. (Lond.)*, **1982**, 323:543-567.
- Humphrey, P.P., Feniuk, W., Perren, M.J., Connor, H.E., Oxford, A.W., Coates, L.H., and Butina, D. GR43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein. *Br. J. Pharmacol.*, **1988**, 94:1123-1132.
- Maricq, A.V., Peterson, A.S., Brake, A.J., Myers, R.M., and Julius, D. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science*, **1991**, 254:432-437.
- Mouret, J., Froment, J.L., Bobillier, P., and Juvet, M. Étude neuropharmacologique et biochimique des insomnies provoquées par la p-chlorophénylalanine. *J. Physiol. (Paris)*, **1967**, 59:463-464.
- Parks, C.L., Robinson, P.S., Sibille, E., Shenk, T., and Toth, M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin 1A receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998**, 95:10734-10739.
- Peroutka, S.J., and Snyder, S.H. Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]-lysergic acid diethylamide and [³H]-spiroperidol. *Mol. Pharmacol.*, **1979**, 16:687-699.
- Perrin, V.L. Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache. *Clin. Pharmacokinet.*, **1985**, 10:334-352.
- Ramamoorthy, S., and Blakely, R.D. Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants. *Science*, **1999**, 285:763-766.
- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D.A., Kung, H.F., Blier, P., Mendelsohn, M., Mann, J.J., Brunner, D., and Hen, R. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1998**, 95:14476-14481.
- Rapport, M.M., Green, A.A., and Page, I.H. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J. Biol. Chem.*, **1948**, 176:1243-1251.
- Richardson, B.P., Engel, G., Donatsch, P., and Stadler, P.A. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, **1985**, 316:126-131.
- Saudou, F., Amara, D.A., Dierich, A., LeMeur, M., Ramboz, S., Segu, L., Buhot, M.-C., and Hen, R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science*, **1994**, 265:1875-1878.
- Simmons, V.E., and Blakeborough, P. The safety profile of sumatriptan. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, **1994**, 5:319-328.
- Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O., and Angst, J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, **1997**, 16:357-372.
- Vollenweider, F.X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M.F., Babler, A., Vogel, H., and Hell, D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, **1998**, 9:3897-3902.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Aghajanian, G.K. Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 451-460.

- Aghajanian, G.K., Sprouse, J.S., and Rasmussen, K. Physiology of the midbrain serotonin system. In *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. (Meltzer, H., ed.) New York, Raven Press, **1987**, pp. 141–149.
- Barrett, J.E., and Vanover, K.E. 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1993**, 112:1–12.
- Brodie, B.B., and Shore, P.A. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1957**, 66:631–642.
- Brown, G.L., and Linnoila, M.I. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J. Clin. Psychiatry*, **1990**, 51 (suppl):31–41.
- Deleu, D., Hanssens, Y., and Worthing, E.A. Symptomatic and prophylactic treatment of migraine: a critical appraisal. *Clin. Neuropharmacol.*, **1998**, 21:267–279.
- Descarries, L., Audet, M.A., Doucet, G., Garcia, S., Oleskevich, S., Seguela, P., Soghomonian, J.J., and Watkins, K.C. Morphology of central serotonin neurons. Brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990**, 600:81–92.
- Dhasmana, K.M., Zhu, Y.N., Cruz, S.L., and Villalon, C.M. Gastrointestinal effects of 5-hydroxytryptamine and related drugs. *Life Sci.*, **1993**, 53:1651–1661.
- Ersparmer, V. Occurrence of indolealkylamines in nature. In *5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines*. (Ersparmer, V., ed.) [Handbuch der Experimentellen Pharmakologie], Vol. 19. Berlin, Springer-Verlag, **1966**, pp. 132–181.
- Furchgott, R.F., and Vanhoutte, P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.*, **1989**, 3:2007–2018.
- Gershon, M.D. Serotonin, its role and receptors in enteric neurotransmission. In *Kynurenine and Serotonergic Pathways*. (Schwarcz, R., ed.) *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 294. New York, Plenum Press, **1991**, pp. 221–230.
- Gibbons, G.H., and Dzau, V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.*, **1994**, 330:1431–1438.
- Gillis, C.N. Peripheral metabolism of serotonin. In *Serotonin and the Cardiovascular System*. (Vanhoutte, P.M., ed.) New York, Raven Press, **1985**, pp. 27–42.
- Glennon, R.A. Do classical hallucinogens act as 5-HT₂ agonists or antagonists? *Neuropsychopharmacology*, **1990**, 3:509–517.
- Glennon, R.A., and Lucki, I. Behavioral models of serotonin receptor activation. In *The Serotonin Receptors*. (Sanders-Bush, E., ed.) Clifton, N.J., The Humana Press, **1988**, pp. 253–293.
- Grunberg, S.M., and Hesketh, P.J. Control of chemotherapy-induced emesis. *N. Engl. J. Med.*, **1993**, 329:1790–1796.
- Hawiger, J. Repertoire of platelet receptors. In *Platelets: Receptors, Adhesion, Secretion*. (Hawiger, J., ed.) *Methods in Enzymology*, Vol. 215. San Diego, CA, Academic Press, **1992**, pp. 131–136.
- Hegde, S.S., and Eglén, R.M. Peripheral 5-HT₄ receptors. *FASEB J.*, **1996**, 10:1398–1407.
- Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R., and Humphrey, P.P. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol. Rev.*, **1994**, 46:157–203.
- Humphrey, P.P., Aplerley, E., Feniuk, W., and Perren, M.J. A rational approach to identifying a fundamentally new drug for the treatment of migraine. In *Cardiovascular Pharmacology of 5-Hydroxytryptamine* (Saxena, P.R., Wallis, D.I., Wouters, W., and Bevan, P., eds.). Dordrecht, Netherlands, Kluwer Academic Publishers, **1990**, pp. 417–431.
- Janssen, P.A.J. 5-HT₂ receptor blockade to study serotonin-induced pathology. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1983**, 4:198–206.
- Koek, W., Jackson, A., and Colpaert, F.C. Behavioral pharmacology of antagonists at 5-HT₂/5-HT_{1C} receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **1992**, 16:95–105.
- Leyens, J.E., Janssen, P.M., Schotte, A., Luyten, W.H., and Megens, A.A. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites *in vitro* and *in vivo* in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5-HT₂ receptors. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1993**, 112:S40–S54.
- Limbird, L.E. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J.*, **1988**, 2:2686–2695.
- Limmroth, V., and Diener, H.C. New anti-migraine drugs: present and beyond the millennium. *Int. J. Clin. Pract.*, **1998**, 52:566–570.
- Mansour, T.E. Chemotherapy of parasitic worms: new biochemical strategies. *Science*, **1979**, 205:462–469.
- Moskowitz, M.A. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1992**, 13:307–311.
- Murphy, D.L. Neuropsychiatric disorders and the multiple human brain serotonin receptor subtypes and subsystems. *Neuropsychopharmacology*, **1990**, 3:457–471.
- Olesen, J., Larsen, B., and Lauritzen, M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol.*, **1981**, 9:344–352.
- Page, I.H. The discovery of serotonin. *Perspect. Biol. Med.*, **1976**, 20:1–8.
- Palacios, J.M., Waiber, C., Hoyer, D., and Mengod, G. Distribution of serotonin receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990**, 600:36–52.
- Peroutka, S.J., and Howell, T.A. The molecular evolution of G protein-coupled receptors: focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacology*, **1994**, 33:319–324.
- Sanders-Bush, E. Adaptive regulation of central serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis. *Neuropsychopharmacology*, **1990**, 3:411–416.
- Saxena, P.R. Arteriovenous shunting and migraine. *Res. Clin. Stud. Headache*, **1978**, 6:89–102.
- Saxena, P.R., and Villalón, C.M. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1990**, 15 (suppl 7):S17–S34.
- Shih, J.C. Molecular basis of human MAO A and B. *Neuropsychopharmacology*, **1991**, 4:1–7.
- Sjoerdsma, A. Medical progress—serotonin. *N. Engl. J. Med.*, **1959**, 261:181–188.
- Sjoerdsma, A., and Palfreyman, M.G. History of serotonin and serotonin disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990**, 600:1–8.
- Udenfriend, S. Biochemistry of serotonin and other indoleamines. *Vitam. Horm.*, **1959**, 17:133–151.
- Virkkunen, M., Golman, D., Nielsen, D.A., and Linnoila, M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J. Psychiatry Neurosci.*, **1995**, 20:271–275.
- Ware, J.A., and Heistad, D.D. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. *N. Engl. J. Med.*, **1993**, 328:628–635.
- Wauquier, A., and Dugovic, C. Serotonin and sleep-wakefulness. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1990**, 600:447–459.
- Zifa, E., and Fillion, G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **1992**, 44:401–458.

FÁRMACOS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Flávia E. Mendes

Os fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC) influenciam a atividade elétrica do sistema nervoso central, alterando o nível de excitação neuronal, podendo produzir efeitos estimulantes e/ou depressivos. Alguns fármacos também atuam sobre a transmissão sináptica, podendo alterar a liberação ou a ação dos neurotransmissores. Os fármacos que atuam no SNC podem ser divididos em fármacos que reduzem a atividade elétrica do sistema nervoso central, fármacos que aumentam a atividade elétrica do sistema nervoso central, fármacos que alteram a transmissão sináptica e fármacos que alteram a liberação dos neurotransmissores. Os fármacos que reduzem a atividade elétrica do sistema nervoso central são utilizados no tratamento da epilepsia, da ansiedade, da depressão, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Os fármacos que aumentam a atividade elétrica do sistema nervoso central são utilizados no tratamento da depressão, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Os fármacos que alteram a transmissão sináptica são utilizados no tratamento da epilepsia, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Os fármacos que alteram a liberação dos neurotransmissores são utilizados no tratamento da epilepsia, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Palavras-chave: fármacos que agem no SNC.

Resumo: Este artigo apresenta uma revisão da literatura sobre os fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC).

Abstract: This article presents a review of the literature on drugs that act on the central nervous system (CNS).

Os fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC) influenciam a atividade elétrica do sistema nervoso central, alterando o nível de excitação neuronal, podendo produzir efeitos estimulantes e/ou depressivos. Alguns fármacos também atuam sobre a transmissão sináptica, podendo alterar a liberação ou a ação dos neurotransmissores. Os fármacos que atuam no SNC podem ser divididos em fármacos que reduzem a atividade elétrica do sistema nervoso central, fármacos que aumentam a atividade elétrica do sistema nervoso central, fármacos que alteram a transmissão sináptica e fármacos que alteram a liberação dos neurotransmissores. Os fármacos que reduzem a atividade elétrica do sistema nervoso central são utilizados no tratamento da epilepsia, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Os fármacos que aumentam a atividade elétrica do sistema nervoso central são utilizados no tratamento da depressão, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Os fármacos que alteram a transmissão sináptica são utilizados no tratamento da epilepsia, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

Os fármacos que alteram a liberação dos neurotransmissores são utilizados no tratamento da epilepsia, da ansiedade, da insônia, da dor, da febre, da tosse, da constipação, da hipertensão, da hiperlipidemia, da obesidade, da diabetes, da doença cardíaca, da doença pulmonar, da doença renal, da doença hepática, da doença do sistema circulatório, da doença do sistema digestivo, da doença do sistema urinário, da doença do sistema reprodutivo, da doença do sistema endócrino, da doença do sistema imunológico, da doença do sistema hematológico, da doença do sistema linfático.

NEUROTRANSMISSÃO E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Floyd E. Bloom

Os fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC) influenciam as vidas de todos, todos os dias. São agentes de valor terapêutico inestimável, pois podem exercer efeitos psicológicos e fisiológicos específicos. Sem a anestesia geral, a cirurgia moderna seria impossível. Os fármacos que atingem o SNC podem de forma seletiva aliviar a dor, reduzir a febre, suprimir o movimento desordenado, induzir o sono ou o despertar, reduzir a vontade de comer ou minorar a tendência aos vômitos. Os fármacos de ação seletiva podem ser usados para tratar a ansiedade, mania, depressão ou esquizofrenia e assim o fazem sem alterar a consciência (ver Caps. 19 e 20).

A auto-administração sem prescrição dos fármacos que agem no SNC é uma prática disseminada. Estimulantes socialmente aceitáveis e agentes antiansiedade proporcionam estabilidade, alívio e mesmo prazer para muitos. No entanto, o uso excessivo desses e de outros fármacos também pode atingir vidas de forma adversa quando seu uso compulsivo e incontrolado leva à dependência física do fármaco ou a efeitos colaterais tóxicos, que podem incluir dosagem excessiva letal (ver Cap. 24).

A qualidade singular dos fármacos que atingem o sistema nervoso e o comportamento coloca os pesquisadores que estudam o SNC no centro de um desafio científico extraordinário — a tentativa de compreender a base molecular e celular das variadas e enormemente complexas funções do cérebro humano. Nesse esforço, farmacologistas têm 2 objetivos principais: utilizar os fármacos para elucidar os mecanismos que operam no SNC normal e desenvolvê-los adequadamente para corrigir os eventos fisiopatológicos no SNC anormal.

Abordagens à elucidação dos locais e mecanismos de ação dos fármacos do SNC requerem uma compreensão da biologia molecular e celular do cérebro. Embora o conhecimento da anatomia, fisiologia e química do sistema nervoso seja ainda bastante incompleto, a aceleração da pesquisa interdisciplinar sobre o SNC tem levado a um progresso marcante. Neste capítulo, fazemos uma introdução às linhas de conduta e aos princípios fundamentais para a análise abrangente dos fármacos que atingem o SNC. Abordagens terapêuticas específicas aos distúrbios psiquiátricos e neurológicos são discutidas nos capítulos que se seguem nesta seção (ver Caps. 13 a 24).

PRINCÍPIOS ORGANIZACIONAIS DO CÉREBRO

O cérebro é uma montagem de sistemas neurais inter-relacionados que regulam suas próprias atividades e as dos outros de forma complexa e dinâmica.

Macrofunções das regiões cerebrais

As grandes divisões anatômicas fornecem uma classificação superficial da distribuição das funções cerebrais.

Córtex cerebral. Os 2 hemisférios cerebrais constituem a maior divisão do cérebro. As regiões do córtex são classificadas de várias formas: (1) pela

modalidade de informação processada (p. ex., sensorial, incluindo somatosensorial, visual, auditiva e olfatória, assim como a motora e a associativa); (2) pela posição anatômica (frontal, temporal, parietal e occipital); e (3) pela relação geométrica entre os tipos de células nas camadas corticais principais (classificações "citoarquitônicas"). O córtex cerebral exibe uma aparência laminar relativamente uniforme dentro de qualquer região determinada. Acredita-se que conjuntos colunares de aproximadamente 100 neurônios verticalmente conectados formem um módulo de processamento elementar. As funções especializadas de uma região cortical surgem da interação sobre esse módulo básico de conexões entre outras regiões do córtex (sistemas corticocorticais) e áreas não-corticais do cérebro (sistemas subcorticais) (ver Mountcastle, 1997). Vários módulos colunares adjacentes podem estar funcional mas transitariamente ligados a conjuntos de processamento de informações maiores. A patologia da doença de Alzheimer, p. ex., destrói a integridade dos módulos colunares e as conexões corticocorticais (ver Morrison e Hof, 1997; ver também Cap. 22).

Esses agrupamentos colunares servem para interconectar sistemas distribuídos de forma ramificada nos quais as associações sensoriais são rapidamente modificáveis à medida que as informações são processadas (ver Mountcastle, 1997; Tononi e Edelman, 1998). Áreas corticais chamadas de áreas de associação recebem e de alguma forma processam informações das regiões sensoriais corticais primárias para produzir funções corticais de nível mais elevado como pensamento abstrato, memória e consciência. Os córtices cerebrais também proporcionam integração de supervisão do sistema nervoso autônomo e podem integrar funções vegetativas e somáticas, incluindo aquelas dos sistemas gastrointestinal e cardiovascular.

Sistema límbico. "Sistema límbico" é uma designação arcaica para uma montagem de regiões cerebrais (formação do hipocampo, complexo amigdalóide, septo, núcleos olfatórios, gânglios da base e núcleos selecionados do diencefalo) agrupados ao redor das bordas subcorticais do núcleo cerebral subjacente, ao qual uma variedade de funções emocionais e motivacionais complexas foi atribuída. A neurociência moderna evita essa designação, porque os componentes do sistema límbico não funcionam de forma consistente como um sistema nem as fronteiras de tal sistema estão definidas de forma precisa. Partes do sistema límbico também participam individualmente das funções que poderiam ser definidas de maneira mais precisa. Assim, os gânglios da base ou neostriados (o núcleo caudado, o putâmen, o globo pálido e o núcleo lentiforme) formam um segmento regulador essencial do chamado sistema motor extrapiramidal, que complementa a função do sistema motor piramidal (ou voluntário). Dano ao sistema extrapiramidal deprime a habilidade de iniciar os movimentos voluntários e causa distúrbios caracterizados por movimentos involuntários, como tremores e rigidez da doença de Parkinson ou os movimentos incontroláveis dos membros na coreia de Huntington (ver Cap. 22). De forma semelhante, o hipocampo pode ser crucial para a formação da memória recente, já que essa função é perdida nos pacientes com dano bilateral extenso do hipocampo. A memória também é prejudicada na doença de Alzheimer, que destrói a estrutura intrínseca do hipocampo, assim como as partes do córtex frontal (ver também Squire, 1998).

Diencefalo. O tálamo situa-se no centro do cérebro, abaixo do córtex e dos gânglios da base e acima do hipotálamo. Os neurônios do tálamo estão arranjados em grupos distintos, ou núcleos, estruturas pareadas ou medianas, que agem como auxiliares entre as vias sensoriais aferentes e o córtex, entre as regiões distintas do tálamo e o hipotálamo e entre os gânglios da base e as regiões de associação do córtex cerebral. Os núcleos talâmicos e os gânglios

da base também exercem controle regulador sobre as funções viscerais; a afagia e a adipisia, assim como negligência sensorial geral, acompanham a lesão do corpo estriado ou das terminações dos circuitos selecionados (ver Jones, 1998).

O **hipotálamo** é a principal região de integração para todo o sistema nervoso autônomo e, dentre outras funções, ele regula a temperatura corporal, o equilíbrio hídrico, o metabolismo intermediário, a pressão sanguínea, os ciclos circadiano e sexual, a secreção da adeno-hipófise, o sono e a emoção. Avanços recentes na análise química e citofisiológica do hipotálamo esclareceram as conexões e possíveis funções dos núcleos hipotalâmicos individuais (Swanson, 1999).

Mesencéfalo e tronco cerebral. O *mesencéfalo*, a *ponte* e o *bulbo* conectam os hemisférios cerebrais e o tálamo-hipotálamo à medula espinhal. Essas "porções-ponte" do SNC contêm a maioria dos núcleos dos nervos cranianos, assim como os tratos principais de fluxo de entrada e saída dos córtices e medula espinhal. Essas regiões contêm o sistema reticular de ativação, uma região importante mas caracterizada de forma incompleta, da substância cinzenta que liga os eventos motores e sensoriais periféricos aos níveis superiores de integração nervosa. Os principais neurônios cerebrais que contêm monoamina (ver adiante) são encontrados aí. Juntas, essas regiões representam os pontos de integração central para coordenação dos atos reflexos essenciais, tais como deglutição, vômitos e aqueles que envolvem os sistemas respiratório e cardiovascular; essas áreas também incluem as regiões receptivas primárias para a maioria das informações sensoriais viscerais aferentes. O *sistema reticular de ativação* é essencial para a regulação do sono, da vigília e do nível de alerta, assim como a coordenação dos movimentos dos olhos. Os sistemas fibrilares que se projetam da formação reticular foram chamados de "inespecíficos", porque os alvos para os quais eles projetam apresentam distribuição relativamente mais difusa que aqueles dos muitos outros neurônios (p. ex., projeção talamocortical específica). No entanto, os componentes quimicamente homogêneos do sistema reticular inervam os alvos de uma forma funcional e coerente, apesar de sua ampla distribuição (ver Foote e Aston-Jones, 1995; Usher *et al.*, 1999).

Cerebelo. O cerebelo tem origem nas porções posteriores da ponte atrás dos hemisférios cerebrais. É também altamente laminado e redundante em sua organização citológica detalhada. Os lóbulos e as folhas do cerebelo projetam-se para núcleos cerebelares profundos específicos, que por sua vez enviam projeções relativamente seletivas para o córtex motor (pelo tálamo) e para os núcleos do tronco cerebral envolvidos com a função vestibular (posição-estabilização). Além de manter o tônus adequado da musculatura antigravitacional e promover retroalimentação contínua durante os movimentos voluntários do tronco e das extremidades, o cerebelo também pode regular a função visceral (p. ex., a frequência cardíaca, para manter o fluxo sanguíneo apesar das mudanças de postura). Além disso, em estudos recentes tem-se demonstrado que o cerebelo tem papel significativo no aprendizado e na memória (ver Middleton e Strick, 1998).

Medula espinhal. A medula espinhal estende-se da extremidade caudal da bulbo até as vértebras lombares inferiores. Dentro dessa massa de células e tratos nervosos, as informações sensoriais da pele, dos músculos, articulações e vísceras estão coordenadas de forma localizada com os motoneurônios e com as células retransmissoras sensoriais primárias que se projetam para e recebem sinais de níveis superiores. A medula espinhal é dividida em segmentos anatômicos (cervical, torácica, lombar e sacral) que correspondem a divisões dos nervos periféricos da coluna vertebral. Os tratos ascendentes e descendentes da medula espinhal estão localizados dentro da substância branca no perímetro da medula, enquanto as conexões intersegmentares e os contatos sinápticos estão concentrados dentro da massa interna em forma de H da substância cinzenta. As informações sensoriais fluem para a medula dorsal e os comandos motores saem via porção ventral. Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo (ver Cap. 6) são encontrados nas colunas intermediolaterais da substância cinzenta. Os reflexos autônomos (p. ex., mudanças na vascularização da pele com alteração da temperatura) podem ser facilmente evocados dentro dos segmentos da medula espinhal, como observado na manutenção desses reflexos após lesão da medula.

Microanatomia do cérebro

Os neurônios operam dentro das estruturas em camadas (tais como o bulbo olfatório, córtex cerebral, a formação do hipocampo e o cerebelo) ou em agrupamentos (as coleções definidas dos neurônios centrais que se agregam nos núcleos). As conexões especifi-

cas entre os neurônios dentro ou através das macrodivisões do cérebro são essenciais para as funções cerebrais. É por meio de seus padrões de circuito neuronal que os neurônios individuais formam conjuntos funcionais para regular o fluxo de informação dentro e entre as regiões do cérebro.

Organização celular do cérebro. A compreensão atual da organização celular do SNC pode ser visualizada de forma simplista de acordo com 3 padrões principais de conectividade neuronal (ver Shepherd, 1998).

Conexões neuronais de longa hierarquia são tipicamente encontradas nas vias motoras e sensoriais primárias. Nelas a transmissão de informação é altamente sequencial e os neurônios interconectados estão relacionados uns com os outros de forma hierárquica. Os receptores primários (na retina, no ouvido interno, no epitélio olfatório, na língua ou na pele) transmitem primeiro para as células retransmissoras primárias, depois para as células retransmissoras secundárias e finalmente para os campos sensoriais primários do córtex cerebral. Para sistemas de eferência motora, a sequência reversa existe com impulsos que descendem hierarquicamente do córtex motor para o motoneurônio espinhal. Esse esquema hierárquico de organização promove um fluxo preciso de informação, mas tal organização sofre a desvantagem de que a destruição de qualquer ligação incapacita todo o sistema.

Neurônios de circuito local estabelecem suas conexões principalmente dentro da vizinhança imediata. Tais neurônios de circuito local são frequentemente pequenos e podem apresentar muito poucos processos. Acredita-se que regulem (i. e., expandam ou reprimam) o fluxo de informação por causa de seu domínio espacial pequeno. Dados seus axônios curtos, eles podem funcionar sem gerar potenciais de ação, que são essenciais para a transmissão a longa distância entre neurônios hierarquicamente conectados. Os neurotransmissores para muitos neurônios de circuito local na maioria das regiões do cérebro foram inferidos por meio de testes farmacológicos (ver adiante).

Circuito divergente de fonte única é utilizado por determinados sistemas neuronais do hipotálamo, da ponte e da medula. A partir de sua localização anatômica agrupada, esses neurônios estendem conexões divergentes e de múltiplas ramificações para muitas células-alvo, a maioria delas localizadas fora da região cerebral em que os neurônios estão situados. Os neurônios com circuito divergente podem ser concebidos como neurônios de circuito local especiais cujos domínios espaciais são uma a duas ordens de magnitude maiores do que a dos interneurônios intra-regionais clássicos e não como elementos sequenciais dentro de qualquer sistema hierárquico conhecido. Por exemplo, neurônios do *locus ceruleus* projetam-se a partir da ponte para o cerebelo, a medula espinhal, o tálamo e várias zonas corticais cuja função é apenas sutilmente prejudicada quando as fibras adrenérgicas são destruídas experimentalmente. Dados abundantes sugerem que esses sistemas podem mediar ligações entre as regiões que podem requerer integração temporária (ver Foote e Aston-Jones, 1995; Aston-Jones *et al.*, 1999). Os neurotransmissores para algumas dessas conexões são bem conhecidos (ver adiante), enquanto outros ainda precisam ser identificados.

Biologia celular dos neurônios. Os neurônios são classificados de muitas formas diferentes, de acordo com a função (sensorial, motora ou interneuronal), a localização ou a identidade do transmissor que sintetizam e liberam. A análise microscópica enfoca seu tamanho geral e, em particular, o número de extensões a partir do corpo central. A maioria dos neurônios tem um axônio para carregar sinais para células-alvo funcionalmente interconectadas. Outras ramificações, chamadas *dendritos*, estendem-se do corpo central do nervo para receber contatos sinápticos de outros neurônios; esses dendritos podem ramificar-se em padrões extremamente complexos. Os neurônios exibem as características citológicas de células secretoras altamente ativas com núcleos grandes, quantidades abundantes de retículo endo-

plasmático liso e rugoso e agrupamentos frequentes de retículo endoplasmático liso especializado (aparelho de Golgi), nos quais os produtos secretados pela célula são empacotados em organelas ligadas à membrana para transporte para fora do corpo celular característicos do axônio ou dendritos (Fig. 12.1). Os neurônios e suas extensões celulares são ricos em microtúbulos — túbulos alongados de aproximadamente 24 nm de diâmetro. Suas funções podem ser sustentar os axônios alongados e os dendritos e auxiliar no transporte recíproco de macromoléculas essenciais e organelas entre o corpo celular e os axônios distantes ou dendritos.

Os locais de comunicação interneuronal no SNC são chamados de *sinapses* (ver adiante). Embora as sinapses sejam funcionalmente análogas às “junções” nos sistemas nervoso autônomo e motor somático, as junções centrais se caracterizam morfológicamente por várias formas adicionais de depósitos paramembranosos de proteínas específicas (essenciais para a liberação do transmissor, a resposta e o catabolismo; ver Liu e Edwards, 1977; Geppert e Südhoff, 1998). Presume-se que esses locais especializados sejam a zona ativa para a liberação do transmissor e a resposta. As proteínas paramembranas constituem uma zona de aderência juncional especializada, denominada *sinaptolema* (ver Bodian, 1972). Como as “junções” perifé-

ricas, as sinapses centrais também são denotadas por acúmulos de finas organelas (500-1500 Å), denominadas *vesículas sinápticas*. As proteínas dessas vesículas demonstraram ter papéis específicos no estoque de transmissores, na liberação da vesícula nas membranas pré-sinápticas, secreção dependente de Ca^{2+} e de voltagem (ver Cap. 6) e na reciclagem e na restauração de transmissores liberados (ver Augustine *et al.*, 1999).

Relações sinápticas. Os arranjos sinápticos no SNC enquadram-se em uma grande variedade de formas funcionais e morfológicas específicas para as células envolvidas. Muitos arranjos espaciais são possíveis dentro dessas relações sinápticas altamente individualizadas (ver Fig. 12.1). O arranjo mais comum, típico das vias hierárquicas, é a sinapse axossomática ou axodendrítica em que os axônios da célula de origem fazem seu contato funcional com os dendritos ou corpo celular do alvo. Em outros casos, contatos funcionais podem ocorrer mais raramente entre os corpos celulares adjacentes (somassomáticos) ou dendritos superpostos (dendrodendríticos). Alguns neurônios de circuito local podem entrar nas relações sinápticas através dos dendritos modificados, *telodendritos*, que podem ser pré-sinápticos ou pós-sinápticos. Dentro da medula espinhal, as sinapses axoaxonais em série são relativamente frequentes. Af, o axônio de um interneurônio

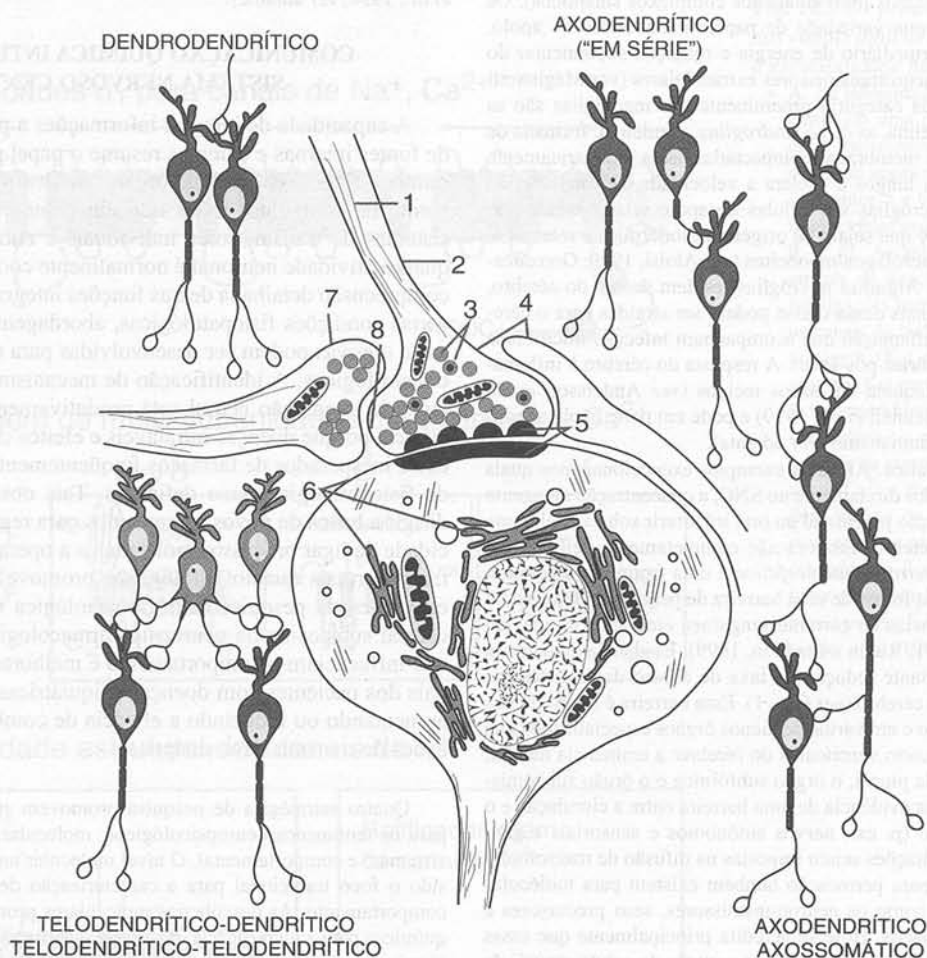


Fig. 12.1 Locais sensíveis aos fármacos na transmissão sináptica.

- Visão esquemática dos locais sensíveis aos fármacos nos complexos sinápticos prototípicos. No centro, um neurônio pós-sináptico recebe uma sinapse somática (demonstrada bastante aumentada) a partir da terminação axônica; uma terminação axoaxonica é mostrada em contato com essa terminação nervosa pré-sináptica. Locais sensíveis aos fármacos incluem: (1) microtúbulos responsáveis pelo transporte bidirecional de macromoléculas entre o corpo celular neuronal e os processos distais; (2) membranas eletricamente condutivas; (3) locais para a síntese e o estoque de transmissores; (4) locais para a captação ativa de transmissores pelos terminais nervosos ou glia; (5) locais para liberação de transmissor; (6) receptores pós-sinápticos, organelas citoplasmáticas e proteínas pós-sinápticas para expressão de atividade sináptica e para mediação de longo prazo de estados psicológicos alterados; e (7) receptores pré-sinápticos nos processos pré-sinápticos adjacentes e (8) nos terminais nervosos (auto-receptores). Ao redor do neurônio central estão ilustrações esquemáticas das relações sinápticas mais comuns no SNC. (Modificado de Bodian, 1972 e Cooper *et al.*, 1996, com permissão.)

finaliza na terminação de um neurônio de longa distância, já que aquela terminação faz contato com um dendrito no corno dorsal. Muitos axônios pré-sinápticos contêm coleções locais de vesículas sinápticas típicas sem nenhum sináptolema oposto especializado (chamado de *boutons en passant*). A liberação de transmissor pode não ocorrer em tais locais.

As propriedades bioelétricas dos neurônios e junções no SNC geralmente acompanham o delineamento e detalhes já descritos para o sistema nervoso autônomo periférico (ver Cap. 6). No entanto, no SNC há uma faixa muito mais variada de mecanismos intracelulares (Nicoll *et al.*, 1990; Tzounopoulos *et al.*, 1998).

Células de apoio. Os neurônios não são as únicas células do SNC. De acordo com a maioria das estimativas, os neurônios são superados, talvez por uma ordem de magnitude, pelos vários elementos celulares de apoio não-neurônais (ver Cherniak, 1990). As células não-neurônais incluem as macróglia, micróglia, as células dos elementos vasculares (incluindo a vasculatura intracerebral, assim como as células de formação do líquido cerebrospinal do *plexo coróide* encontradas dentro do sistema ventricular intracerebral) e as meninges, que cobrem a superfície do cérebro e abarcam o envelope cerebrospinal com líquido. As macróglia são as células de apoio mais abundantes; algumas são categorizadas como *astrócitos* (células não-neurônais interpostas entre a vasculatura e os neurônios, freqüentemente circundando os compartimentos individuais dos complexos sinápticos). Os astrócitos desempenham uma variedade de papéis metabólicos de apoio, incluindo suprimento intermediário de energia e remoção suplementar do excesso de secreções dos neurotransmissores extracelulares (ver Magistretti *et al.*, 1995). Uma segunda categoria proeminente das macróglia são as células de produção de mielina, as *oligodendróglia*. A mielina, formada de múltiplas camadas de suas membranas compactadas, isola bioeletricamente os segmentos dos axônios longos e acelera a velocidade de condução do potencial de ação. As micróglia são células de apoio relativamente não caracterizadas e acredita-se que sejam de origem mesodérmica e relacionadas com a linhagem dos macrófagos/monócitos (ver Aloisi, 1999; González-Scarano e Baltuch, 1999). Algumas micróglia residem dentro do cérebro, enquanto as células adicionais dessa classe podem ser atraídas para o cérebro durante períodos de inflamação que acompanham infecção microbiana ou outras reações inflamatórias pós-lesão. A resposta do cérebro à inflamação difere grandemente daquela de outros tecidos (ver Andersson *et al.*, 1992; Raber *et al.*, 1998; Schnell *et al.*, 1999) e pode em parte explicar suas razões singulares para o traumatismo (ver adiante).

Barreira hematoencefálica. Afora os exemplos excepcionais nos quais os fármacos são introduzidos diretamente no SNC, a concentração do agente no sangue após administração parenteral ou oral irá diferir substancialmente de sua concentração no cérebro. Embora não completamente definida em termos anatômicos, a *barreira hematoencefálica* é uma fronteira importante entre a periferia e o SNC na forma de uma barreira de permeabilidade para a difusão passiva de substâncias da corrente sanguínea em várias regiões do SNC (ver Park e Cho, 1991; Rubin e Staddon, 1999). Evidência da barreira é determinada pela importante redução da taxa de acesso das substâncias químicas do plasma para o cérebro (ver Cap. 1). Essa barreira é muito menos proeminente no hipotálamo e em vários pequenos órgãos especializados que margeiam o terceiro e o quarto ventrículos do cérebro: a eminência medial, a área postrema, a glândula pineal, o órgão subfórnice e o órgão subcomissural. Além disso, há pouca evidência de uma barreira entre a circulação e o sistema nervoso periférico (p. ex., nervos autônomos e sensoriais e gânglios). Embora graves limitações sejam impostas na difusão de macromoléculas, barreiras seletivas para permeação também existem para moléculas pequenas carregadas tais como os neurotransmissores, seus precursores e metabólitos e alguns fármacos. Hoje se acredita principalmente que essas barreiras de difusão sejam uma combinação da partição do soluto através da vasculatura (que governa a passagem por meio de propriedades definíveis como peso molecular, carga e lipofilicidade) e a presença ou ausência de sistemas de transporte dependentes de energia. O transporte ativo de determinados agentes pode ocorrer nas duas direções através das barreiras. As barreiras de difusão retardam o movimento das substâncias do cérebro para o sangue, assim como do sangue para o cérebro. O cérebro elimina os metabólitos dos transmissores no líquido cerebrospinal pela excreção através do sistema de transporte ácido do plexo coróide (ver Cserr e Bundgaard, 1984; Strange, 1993). Substâncias que raramente têm acesso ao cérebro a partir da corrente sanguínea podem freqüentemente alcançar o cérebro após a injeção diretamente no líquido cerebrospinal. Em certas condições, pode ser possível abrir a barreira hematoencefálica, pelo menos de forma transitó-

ria, para permitir a entrada de agentes quimioterapêuticos (ver Emerich *et al.*, 1998; Granholm *et al.*, 1998; LeMay *et al.*, 1998, para discussão). A isquemia cerebral e a inflamação também modificam a barreira hematoencefálica, resultando em maior permeabilidade a substâncias que normalmente não atingiriam o cérebro.

Resposta à lesão: correção e plasticidade no SNC

Pelo fato de os neurônios do SNC serem células terminalmente diferenciadas, eles não passam por respostas proliferativas à lesão, embora evidências recentes sugiram a possibilidade de proliferação de células-tronco neurônais como um meio natural para substituição neuronal selecionada (ver Gage, 2000). Como resultado, neurônios produzem outros mecanismos adaptativos para promover a manutenção da função após lesão. Esses mecanismos adaptativos contemplam o cérebro com considerável capacidade para modificação funcional e estrutural na idade adulta (ver Yang *et al.*, 1994; Jones *et al.*, 2000) e podem representar alguns dos mecanismos empregados no fenômeno da memória e da aprendizagem (ver Kandel e O'Dell, 1992). Estudos recentes mostraram que os processos moleculares de sinalização empregados durante o desenvolvimento cerebral também podem estar envolvidos na plasticidade observada no cérebro, contando com agentes neurotróficos específicos (ver Bothwell, 1995; Casaccia-Bonnel *et al.*, 1998; Chao *et al.*, 1998; ver adiante).

COMUNICAÇÃO QUÍMICA INTEGRADA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A capacidade de integrar informações a partir de uma variedade de fontes internas e externas resume o papel principal do SNC, i. e., otimizar as necessidades do organismo dentro das demandas do ambiente do indivíduo. Esses conceitos integrativos transcendem os sistemas de transmissores individuais e enfatizam os meios pelos quais a atividade neuronal é normalmente coordenada. Somente pela compreensão detalhada dessas funções integrativas e de sua falha em certas condições fisiopatológicas, abordagens terapêuticas específicas e efetivas podem ser desenvolvidas para distúrbios psiquiátricos e neurológicos. A identificação de mecanismos celulares e moleculares de integração neural está produtivamente ligada à terapêutica clínica, porque doenças intratáveis e efeitos colaterais não-terapêuticos e inesperados de fármacos freqüentemente revelam mecanismos de fisiopatologia pouco definidos. Tais observações podem então dirigir a busca de novos mecanismos para regulação celular. A capacidade de ligar processos moleculares a operações comportamentais, tanto normais quanto patológicas, promove um dos aspectos mais excitantes da pesquisa neurofarmacológica moderna. Um conceito central subjacente da neuropsicofarmacologia é o de que fármacos que influenciam o comportamento e melhoram as condições funcionais dos pacientes com doenças psiquiátricas ou neurológicas agem aumentando ou reduzindo a eficácia de combinações específicas de ações de transmissores sinápticos.

Quatro estratégias de pesquisa promovem substratos neurocientíficos para os fenômenos neuropsicológicos: molecular, celular, multicelular (ou sistemas) e comportamental. O nível molecular intensamente explorado tem sido o foco tradicional para a caracterização de fármacos que alteram o comportamento. As descobertas moleculares promovem investigações bioquímicas para a identificação dos locais neurônais apropriados e seus mecanismos mediadores. Tais mecanismos incluem: (1) os canais iônicos, que promovem mudanças na excitabilidade induzida pelos neurotransmissores; (2) os receptores do neurotransmissor (ver adiante); (3) as moléculas transdutivas citoplasmáticas e intramembranas auxiliares que unem esses receptores a efetores intracelulares para mudanças de curto prazo na excitabilidade e para regulação a longo prazo, p. ex., por meio de alterações em expressões do gene (ver Neyroz *et al.*, 1993; Gudermann *et al.*, 1997); (4) transportadores para a conservação de moléculas de transmissores liberados mediante o recáculo nos terminais nervosos e depois nas vesículas sinápticas (Blakely *et al.*, 1994; Amara e Sonders, 1998; Fairman e Amara, 1999). O transporte através das membranas das vesículas utiliza uma proteína de transporte distinta daquela envolvida na recaptação nos terminais nervosos (Liu e Edwards, 1997).

A pesquisa no nível molecular também fornece as ferramentas farmacológicas de verificação da hipótese de outras estratégias comportamentais, celulares e moleculares e leva em consideração um meio de buscar sua base genética. Assim, o fenômeno celular mais básico dos neurônios pode hoje ser compreendido em termos de tais entidades moleculares distintas. Por algum tempo soube-se que a excitabilidade básica dos neurônios é alcançada por modificações dos canais iônicos que todos os neurônios expressam em abundância nas suas membranas plasmáticas. No entanto, hoje é possível compreender de forma precisa como os 3 cátions principais, Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , assim como o ânion Cl^- , são regulados em seu fluxo através de canais iônicos altamente discriminativos (ver Figs. 12.2 e 12.3). Os canais iônicos dependentes de voltagem (Fig. 12.2), que contrastam com os "canais iônicos com acesso para ligandos" (Fig. 12.3), promovem mudanças rápidas na permeabilidade iônica. Essas rápidas mudanças são subjacentes à rápida propagação de sinais ao longo dos axônios e dendritos e para a junção excitação-secreção que libera neurotransmissores a partir de locais pré-sinápticos (Catterall, 1988, 1993). A clonagem, a expressão e a avaliação funcional de modificações moleculares forçadas definiram semelhanças químicas conceituais entre os principais canais de cátion (ver Fig. 12.2A). Os domínios intrínsecos

envoltos pela membrana dos canais de Ca^{2+} e Na^+ são prefigurados como 4 repetições em série de possível domínio de 6 transmembranas, enquanto a família do canal de K^+ contém maior diversidade molecular. A cristalografia pelos raios X confirmou essas configurações para o canal de K^+ (Doyle *et al.*, 1998). Uma forma estrutural dos canais de K^+ regulados por voltagem, mostrados na Fig. 12.2C, consiste em subunidades compostas de um único suposto domínio de 6 transmembranas. A estrutura retificadora interna do canal de K^+ , ao contrário, mantém a configuração geral que corresponde aos segmentos transmembranosos 5 e 6 com a "região porosa" interposta que penetra apenas a membrana superficial exofacial. Essas 2 categorias estruturais dos canais de K^+ podem formar heteroligômeros, fazendo surgir múltiplas possibilidades de regulação por voltagem, neurotransmissores, montagem com proteínas auxiliares intracelulares ou modificações pós-translacionais (Krapivinsky *et al.*, 1995). As moléculas do canal estruturalmente definidas (ver Jan *et al.*, 1997; Doyle *et al.*, 1998) atualmente podem ser examinadas para determinar como fármacos, toxinas e voltagens impostas alteram a excitabilidade de um neurônio, permitindo a uma célula tornar-se espontaneamente ativa ou morrer através da abertura prolongada de tais canais (ver Adams e Swanson, 1994). Dentro do SNC, variantes dos canais

Canais iônicos

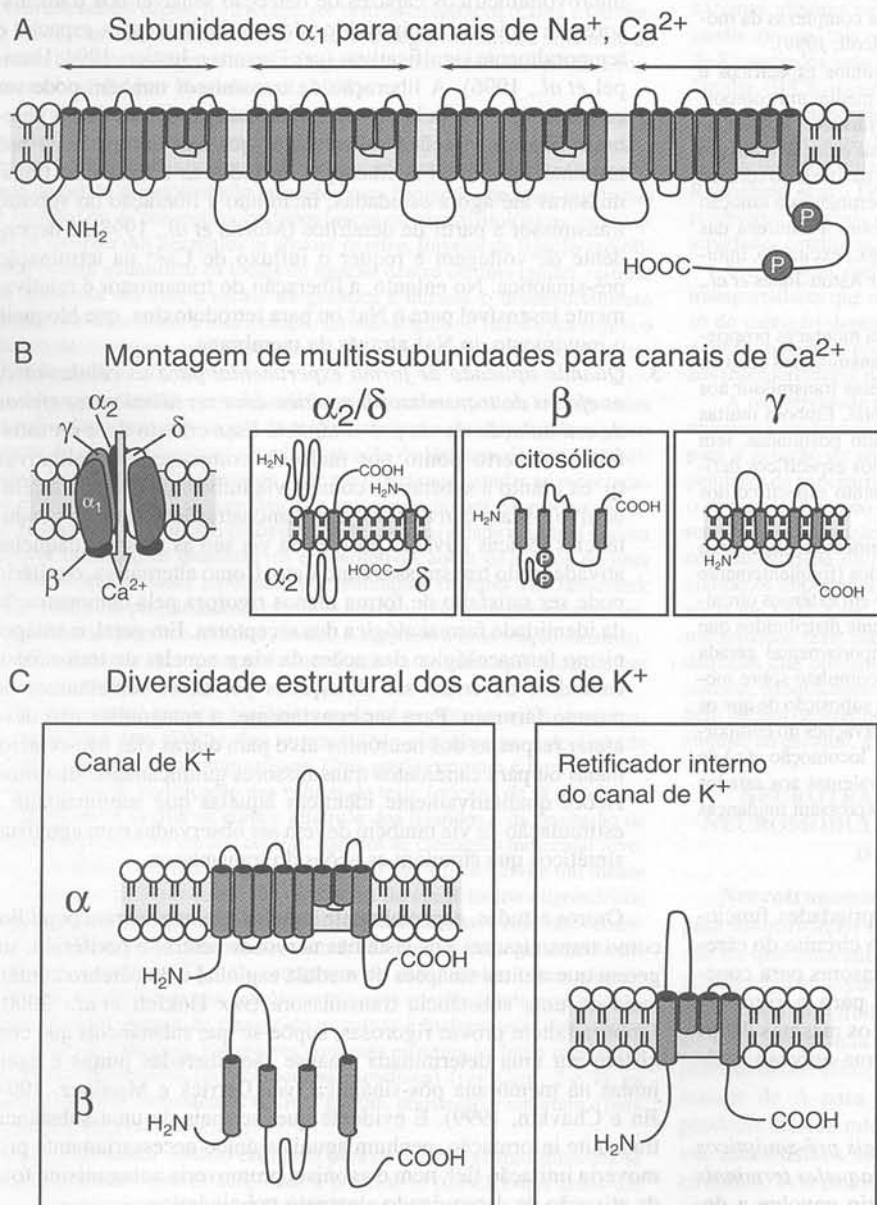


Fig. 12.2 Os principais modelos moleculares dos canais iônicos que estabelecem e regulam a excitabilidade neuronal no SNC.

- A. As subunidades α dos canais de Ca^{2+} e Na^+ partilham uma provável estrutura semelhante de 6 transmembranas, repetidas 4 vezes, nas quais um segmento intramembranoso separa os segmentos 5 e 6. B. O canal de Ca^{2+} também requer várias pequenas proteínas auxiliares (α_2 , β , γ , δ). As subunidades α_2 e δ são ligadas através de ligação dissulfeto (não-mostrada). Subligações reguladoras também existem para os canais de Na^+ . C. Canais de K^+ sensíveis à voltagem (K_v) e o canal de K^+ rapidamente ativado (K_a) partilham um suposto domínio de 6 transmembranas semelhantes normalmente indistinguíveis na configuração geral de uma unidade de repetição dentro da estrutura do canal de Ca^{2+} e Na^+ , enquanto a proteína retificadora interna do canal de K^+ (K_{ir}) mantém a configuração geral de alças justas 5 e 6. As subunidades β reguladoras podem alterar as funções do canal K_v . Canais desses 2 modelos gerais podem formar heteromultímeros (Krapivinsky *et al.*, 1995).

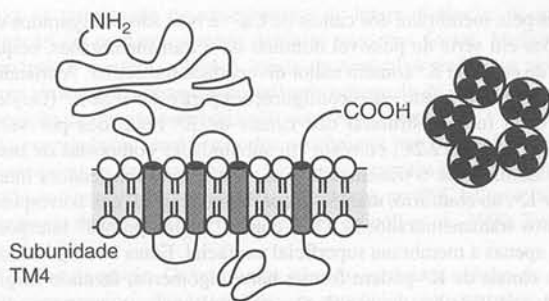


Fig. 12.3 Receptores iônicos para neurotransmissores são compostos de subunidades com 4 hipotéticos domínios transmembrana e são montados como tetrâmeros ou pentâmeros (à direita).

- O modelo previsto demonstrado provavelmente descreve receptores colinérgicos nicotínicos para ACh, receptores GABA_A para ácido γ -aminobutírico, receptores 5-HT₃ para serotonina e receptores para glicina. Receptores iônicos para glutamato, no entanto, provavelmente não são representados de forma precisa nesse modelo esquemático.

de K⁺ (o retificador tardio, o canal de K⁺ ativado por Ca²⁺ e o canal K⁺ pós-hiperpolarizador) reguladas por segundos mensageiros intracelulares repetidamente demonstraram estar subjacentes às formas complexas da modulação sináptica (ver Nicoll, *et al.*, 1990; Malenka e Nicoll, 1999).

Pesquisas em nível celular determinam quais neurônios específicos e quais de suas conexões sinápticas mais próximas podem mediar um comportamento ou os efeitos comportamentais de determinado fármaco. Por exemplo, a pesquisa no nível celular com base na exploração da emoção tanto em nível molecular como comportamental leva a determinar os locais do cérebro mais prováveis nos quais mudanças comportamentais pertinentes à emoção podem ser analisadas. Tal pesquisa fornece indícios sobre a natureza das interações em termos da comunicação interneuronal (p. ex., excitação, inibição ou formas mais complexas de interação sináptica; ver Aston-Jones *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 1999).

É necessária compreensão em nível dos sistemas para montar as propriedades descritivas funcionais e estruturais dos sistemas transmissores centrais específicos, ligando os neurônios que fazem e liberam esse transmissor aos possíveis efeitos dessa liberação no nível comportamental. Embora muitas dessas ligações transmissor-comportamento tenham sido postuladas, tem sido difícil validar o envolvimento essencial de neurônios específicos definidos pelo transmissor com a mediação do comportamento específico dos mamíferos.

A pesquisa em nível comportamental pode frequentemente esclarecer os fenômenos integrativos que ligam populações de neurônios (frequentemente através de vias empíricas ou operacionalmente definidas) em extensos circuitos especializados, conjuntos ou sistemas mais difusamente distribuídos que integram a expressão fisiológica de uma resposta comportamental gerada espontaneamente ou reflexiva e aprendida. O conceito completo sobre modelos animais das doenças psiquiátricas humanas está na suposição de que os cientistas podem inferir apropriadamente a partir de observações do comportamento e da fisiologia (frequência cardíaca, respiração, locomoção etc.) de que os estados experimentados pelos animais são equivalentes aos estados emocionais experimentados pelos seres humanos que expressam mudanças fisiológicas semelhantes (ver Kandel, 1998).

Identificação dos transmissores centrais

Um passo essencial na compreensão das propriedades funcionais dos neurotransmissores dentro do contexto do circuito do cérebro é identificar quais substâncias são os transmissores para conexões interneuronais específicas. Os critérios para a rigorosa identificação dos transmissores centrais requerem os mesmos dados usados para estabelecer os transmissores do sistema nervoso autônomo (ver Cap. 6).

1. *O transmissor deve estar presente nos terminais pré-sinápticos da sinapse e nos neurônios a partir dos quais aqueles terminais pré-sinápticos surgem.* O âmbito desse critério envolve a de-

monstração de que o neurônio pré-sináptico sintetiza a substância do transmissor, e não simplesmente estoca-a após o acúmulo a partir de uma fonte não-neural. A citoquímica microscópica com anticorpos ou hibridização *in situ*, fracionamento subcelular e análise bioquímica do tecido cerebral são particularmente adaptados para satisfazer esse critério. Tais técnicas são frequentemente combinadas, em animais de laboratório, com a produção de lesões cirúrgicas ou químicas dos neurônios pré-sinápticos ou seus tratamentos para demonstrar que a lesão elimina o transmissor proposto a partir da região visada. A detecção do mRNA para receptores dentro dos neurônios pós-sinápticos que utilizam métodos biológicos moleculares pode fortalecer a satisfação desse critério.

2. *O transmissor deve ser liberado a partir do nervo pré-sináptico concomitantemente com a atividade do nervo pré-sináptico.* A melhor maneira de satisfazer esse critério é com a estimulação elétrica da via do nervo *in vivo* e a coleta do transmissor em um líquido extracelular dentro da área sináptica visada. A demonstração da liberação de um transmissor costumava requerer amostragem para intervalos prolongados, mas abordagens modernas empregam intubação de microdialise de minuto ou eletrodos microvoltamétricos capazes de detecção sensível dos transmissores de aminas e aminoácidos dentro de dimensões espacial e temporalmente significativas (ver Parsons e Justice, 1994; Humpel *et al.*, 1996). A liberação de transmissor também pode ser estudada *in vitro* pela ativação elétrica e iônica de fatias cerebrais finas ou frações subcelulares que são enriquecidas nos terminais nervosos. A liberação de todas as substâncias transmissoras até agora estudadas, incluindo a liberação do suposto transmissor a partir de dendritos (Morris *et al.*, 1998), é dependente de voltagem e requer o influxo de Ca²⁺ na terminação pré-sináptica. No entanto, a liberação do transmissor é relativamente insensível para o Na⁺ ou para tetrodotoxina, que bloqueia o movimento do Na⁺ através da membrana.
3. *Quando aplicado de forma experimental para as células-alvo, os efeitos do transmissor hipotético deve ser idêntico aos efeitos de estimulação da via pré-sináptica.* Esse critério deve ser satisfeito até certo ponto por meio de comparações qualitativas (p. ex., tanto a substância como a via inibem ou excitam a célula-alvo). Mais convincente é a demonstração de que as condutâncias iônicas ativadas através da via são as mesmas daquelas ativadas pelo transmissor candidato. Como alternativa, o critério pode ser satisfeito de forma menos rigorosa pela demonstração da identidade farmacológica dos receptores. Em geral, o antagonismo farmacológico das ações da via e aqueles do transmissor candidato deveriam ser alcançados por doses semelhantes do mesmo fármaco. Para ser convincente, o antagonista não deve afetar respostas dos neurônios-alvo para outras vias não-relacionadas ou para candidatos transmissores quimicamente distintos. Ações qualitativamente idênticas àquelas que acompanham a estimulação da via também devem ser observadas com agonistas sintéticos que simulam as ações do transmissor.

Outros estudos, especialmente aqueles que implicaram peptídeos como transmissores nos sistemas nervosos central e periférico, sugerem que muitas sinapses da medula espinhal e do cérebro contêm mais de uma substância transmissora (ver Hökfelt *et al.*, 2000). Embora faltem provas rigorosas, supõe-se que substâncias que coexistem em uma determinada sinapse são liberadas juntas e agem juntas na membrana pós-sináptica (ver Derrick e Martinez, 1994; Jin e Chavkin, 1999). É evidente que, se mais de uma substância transmite informação, nenhum agonista único necessariamente promoveria imitação fiel, nem o agonista promoveria antagonismo total da ativação de determinado elemento pré-sináptico.

Estratégias de descoberta de transmissores do SNC

Os primeiros transmissores considerados para os papéis centrais foram a acetilcolina e a norepinefrina, muito devido a seus papéis estabelecidos nos sistemas nervosos autônomo e motor somático. Na década de 1960, a serotonina, a epinefrina e a dopamina também eram investigadas como potenciais transmissores do SNC. Dados histoquímicos, assim como bioquímicos e farmacológicos, trouxeram resultados consistentes com os papéis dos neurotransmissores, mas a completa satisfação de todos os critérios não foi atingida. No início da década de 1970, a disponibilidade de antagonistas potentes e seletivos do ácido γ -aminobutírico (GABA), glicina e glutamato, todos conhecidos como enriquecidos no cérebro, levou à sua aceitação como substâncias transmissoras em geral. Também naquela época, uma busca dos fatores hipotalâmicos-hipofisários levou a uma melhora da tecnologia de isolamento, purificação, sequenciamento e replicação sintética de uma família cada vez maior de neuropeptídeos (ver Hökfelt, *et al.*, 2000, para uma visão geral). Tal progresso, juntamente com a aplicação disseminada de imunistoquímica, corroborou solidamente a hipótese de que os neuropeptídeos podem agir como transmissores. A adaptação da tecnologia de bioensaio de estudos das secreções hipofisárias para outros efetores (tais como a contratilidade do músculo liso e, mais tarde, ensaios de deslocamento do ligando) levou ao descobrimento dos ligandos peptídicos endógenos para fármacos que agem nos receptores opiáceos (ver Cap. 23). A busca de fatores endógenos cujos receptores constituíam os locais de ligação do fármaco foram estendidos depois para receptores benzodiazepínicos (Costa e Guidotti, 1991). Um alcance mais recente dessa estratégia identificou uma série de amidas lipídicas endógenas como os ligandos naturais para receptores tetraidrocanabinóides (ver Piomelli *et al.*, 1998).

Avaliação das propriedades receptoras. Até recentemente, os receptores sinápticos centrais eram caracterizados verificando-se sua capacidade para ligar agonistas ou antagonistas marcados radioativamente (e capacidade de outros compostos não marcados para competir por esses tais locais de ligação) ou as consequências bioquímicas ou eletrofisiológicas da ativação do receptor dos neurônios *in vivo* ou *in vitro*. Ensaios de ligação radioligante podem quantificar os locais de ligação dentro de uma região, rastrear sua aparência em toda a escala filogenética e durante o desenvolvimento cerebral e avaliar como a manipulação farmacológica ou fisiológica regula o número de receptores ou a afinidade deles (ver exemplos em Dumont *et al.*, 1998; Redrobe *et al.*, 1999).

As propriedades da resposta celular ao transmissor podem ser estudadas eletrofisiologicamente pelo uso de microiontoforese (envolvendo o registro a partir de células singulares e a administração de fármaco altamente localizado). A técnica da placa-grampo pode ser usada para estudar as propriedades elétricas de canais iônicos únicos e sua regulação por neurotransmissores. Esses testes eletrofisiológicos diretos de responsividade neuronal podem fornecer informações quantitativas e qualitativas sobre os efeitos de uma substância transmissora hipotética (ver exemplos recentes em Jardemark *et al.*, 1998). As propriedades receptoras também podem ser estudadas bioquimicamente quando o receptor ativado é acoplado a uma reação enzimática, como a síntese de um segundo mensageiro e as mudanças bioquímicas resultantes medidas.

Na época atual, técnicas biológicas moleculares têm levado à identificação de mRNA (ou cDNA) dos receptores de virtualmente todo ligando natural considerado neurotransmissor. Uma prática comum é introduzir essas seqüências de codificação nas células de teste (oócitos de rã ou células de mamíferos) e avaliar os efeitos relativos dos ligandos e da produção de segundos mensageiros em tais células. Estudos de clonagem molecular revelaram 2 modelos moleculares principais (ver Figs. 12.3 e 12.4) e um menor dos receptores de transmissor. Os receptores do canal iônico oligoméricos compostos de subunidades múltiplas em geral apresentam 4 supostos "domínios transmembrana" que consistem em 20-25 aminoácidos geralmente hidrofóbicos (ver Fig. 12.3). Os receptores do canal iônico (chamados de *receptores inotrópicos*) para neurotransmissores contêm locais para fosforilação reversível através de cinases de proteínas e fosfoproteína fosfatase e para acesso de voltagem. Receptores com esta estrutura incluem receptores colinérgicos nicotínicos (ou acetilcolina nicotínica) (ver Caps. 2 e 7), os receptores para os aminoácidos GABA, glicina, glutamato e aspartato e para o receptor 5-HT₃ (ver Cap. 11).

O segundo maior modelo estrutural para os receptores transmissores se manifesta pelos receptores acoplados à proteína G (GPCR), nos quais um receptor monomérico apresenta 7 supostos domínios de transmembrana,

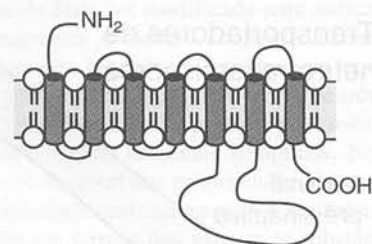


Fig. 12.4 Receptores acoplados à proteína G são compostos de uma subunidade única, com 7 domínios transmembrana hipotéticos.

- Para neurotransmissores pequenos, a bolsa de ligação fica encoberta dentro da camada dupla; seqüências na segunda alça citoplasmática e projetando-se para fora da camada dupla na base dos segmentos transmembranosos 5 e 6 foram implicadas no acoplamento da proteína G facilitado por agonista (ver Cap. 2).

com comprimentos variáveis das alças intra e extracitoplasmática (ver Fig. 12.4). Estratégias de mutagênese múltiplas definiram como os receptores ativados (eles mesmos sujeitos a fosforilação reversível em um ou mais locais funcionalmente distintos) podem interagir com o complexo de proteína que se liga ao GTP para finalmente ativar, inibir ou de outra forma regular sistemas efetores enzimáticos, p. ex., adenililciclase ou fosfolipase C ou canais iônicos, tais como canais de Ca²⁺ com acesso de voltagem ou canais de K⁺ operados pelo receptor (ver Fig. 2.1 e texto relacionado no Cap. 2). A família GPCR inclui receptores colinérgicos muscarínicos, receptores de glutamato metabotrópicos e GABA_B e todos os outros receptores peptidérgicos e aminérgicos. Pela transfecção das "células nulas" com mRNA de GPCR descaracterizado, novos neuropeptídeos foram identificados (ver Reinscheid *et al.*, 1995). Um terceiro modelo receptor é representado por receptores de célula de superfície cujos domínios citoplasmáticos exercem atividades catalíticas, em particular guanililciclase (ver Cap. 2).

Um modelo molecular adicional expresso dentro da SNC envolve os transportadores que removem transmissores após a secreção por um processo de captação dependente de íon (Fig. 12.5). Transportadores exibem um modelo molecular com 12 domínios transmembrana hipotéticos semelhantes aos transportadores de glicose e à adenililciclase (ver Tang e Gilman, 1992).

A receptividade pós-sináptica dos neurônios do SNC é regulada continuamente em termos do número de locais receptores e do limiar necessário para a geração de uma resposta. O número receptor é frequentemente dependente da concentração do agonista ao qual a célula-alvo é exposta. Assim, o excesso crônico do agonista pode levar a um número reduzido de receptores (dessensibilização ou regulação para baixo) e consequentemente a uma subsensibilidade do sistema. Esses processos adaptativos tornam-se especialmente importantes quando fármacos são usados para tratar doenças crônicas do SNC. Com períodos prolongados de exposição aos fármacos, os mecanismos reais subjacentes ao efeito terapêutico podem diferir bastante daqueles que operam quando o agente é introduzido pela primeira vez no sistema. Modificações adaptativas semelhantes dos sistemas neuronais também podem ocorrer nos locais pré-sinápticos, tais como aqueles referentes à síntese, ao estoque, à captação e à liberação do transmissor.

NEUROTRANSMISSORES, NEURO-HORMÔNIOS E NEUROMODULADORES: PRINCÍPIOS CONTRASTANTES DA REGULAÇÃO NEURONAL

Neurotransmissores. A satisfação dos critérios experimentais para identificação dos transmissores sinápticos pode levar à conclusão de que uma substância contida em um neurônio é secretada por aquele neurônio para transmitir informação para seu alvo pós-sináptico. Dado um efeito definitivo do neurônio A em uma célula-alvo B, uma substância encontrada ou secretada por um neurônio A e produzindo o efeito de A em B de forma operacional seria o transmissor de A para B. Em alguns casos, os transmissores podem produzir efeitos mínimos nas propriedades e ainda ativar ou desativar mecanismos bioquímicos necessários para respostas a outros circuitos. Alternativamente, a ação de um transmissor pode variar com o contexto de eventos sinápticos contínuos — aumentando a

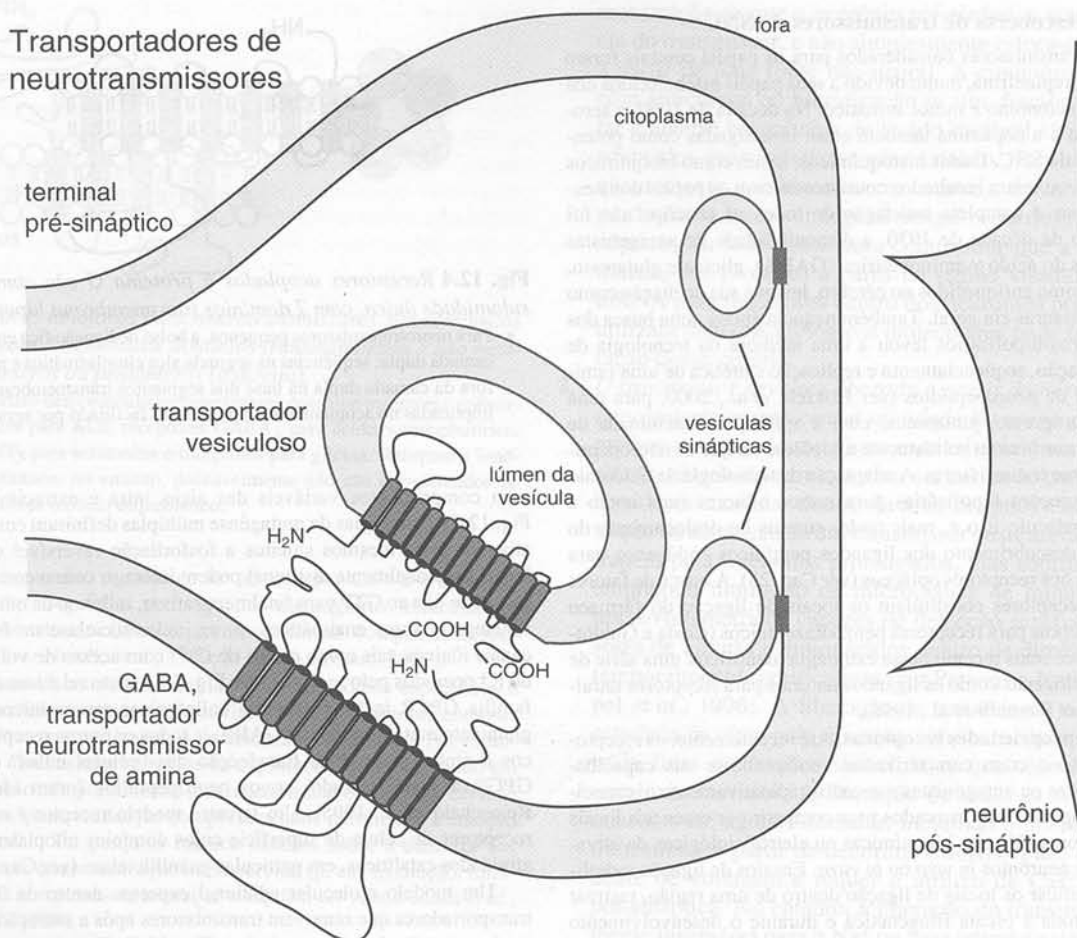


Fig. 12.5 Modelo estrutural previsto para transportadores de neurotransmissores.

- Todos os transportadores para a conservação de transmissores amina ou aminoácidos liberados partilham uma estrutura de domínio hipotético de 12 transmembranas, embora a exata orientação do término amino não seja clara. Os transportadores para transmissores de amina encontrados nas vesículas sinápticas também partilham uma estrutura de suposto domínio de 12 transmembranas, exceto uma que é distinta dos transportadores da membrana plasmática.

excitação ou inibição, e não operando para impor excitação ou inibição direta (ver Bourne e Nicoll, 1993). Cada substância química que se ajusta à larga definição de um transmissor pode, portanto, requerer definição operacional dentro dos domínios temporais e espaciais nos quais um circuito celular específico é definido. Aquelas mesmas propriedades podem ou não ser generalizadas para outras células que são contactadas pelos mesmos neurônios pré-sinápticos, com as diferenças na operação relacionadas com as diferenças nos receptores pós-sinápticos e os mecanismos pelos quais o receptor ativado produz seu efeito.

Classicamente, sinais eletrofisiológicos da ação de um transmissor *bona fide* caem em 2 categorias principais: (1) *excitação*, na qual canais iônicos são abertos para permitir influxo em rede de íons positivamente carregados, levando a despolarização com uma redução na resistência elétrica da membrana; e (2) *inibição*, na qual movimentos iônicos seletivos levam a hiperpolarização, também com resistência da membrana diminuída. Um trabalho mais recente sugere que talvez haja muitos mecanismos transmissores “não-clássicos” operando no SNC. Em alguns casos, a despolarização ou hiperpolarização é acompanhada de uma condutância iônica *diminuída* (resistência de membrana aumentada), já que ações do transmissor levam ao fechamento dos canais iônicos (chamados canais de infiltração) que normalmente estão abertos em alguns neurônios em repouso (Shepherd, 1998). Para alguns transmissores, como as monoaminas e determinados peptídeos, uma ação “condicional”

pode estar envolvida. Isto é, uma substância transmissora pode aumentar ou suprimir a resposta do neurônio-alvo a transmissores inibitórios ou excitatórios enquanto causa pouca ou nenhuma mudança no potencial da membrana ou na condutância iônica quando aplicada sozinha. Tais respostas condicionais foram denominadas *moduladoras*, supondo-se que haja categorias específicas de modulação (ver Nicoll *et al.*, 1990; Foote e Aston-Jones, 1995). Independentemente dos mecanismos que fundamentam tais operações sinápticas, suas características temporais e biofísicas diferem substancialmente do tipo liga-desliga rápido de efeito que previamente acreditava-se descrever todos os eventos sinápticos. Tais diferenças levantaram portanto a questão se as substâncias que produzem efeitos sinápticos lentos deveriam ser descritas com o mesmo termo — *neurotransmissor*. Alguns dos termos alternativos e as moléculas que eles descrevem merecem breve menção com relação aos mecanismos de ação do fármaco.

Neuro-hormônios. Células dos circuitos hipotalâmico-hipofisários que secretam peptídeos foram originalmente descritas como células neurosecretoras, uma forma de neurônio que não era bem definida, recebendo informação sináptica de outros neurônios centrais que também secretam transmissores de forma parecida ao do hormônio na circulação. O transmissor liberado de tais neurônios foi denominado *neuro-hormônio* — i. e, uma substância secretada no sangue por um neurônio. No entanto, esse termo perdeu a maioria de seu significado original, porque esses neurônios hipotalâmicos também podem formar sinapses tradicionais com neurônios centrais (Hök-

felt *et al.*, 1995, 2000). A evidência citoquímica indica que a mesma substância que é secretada como um hormônio pela hipófise posterior (ocitocina, hormônio antidiurético) medeia a transmissão nesses locais. Assim, a designação *hormônio* refere-se ao local de liberação na hipófise e não necessariamente descreve todas as ações do peptídeo.

Neuromoduladores. Florey (1967) empregou o termo *modulador* para descrever substâncias que podem influenciar a atividade neuronal de forma diferente daquela dos neurotransmissores. No contexto dessa definição, a característica distintiva de um modulador é que ele origina-se de locais não-sinápticos e celulares, mas influencia a excitabilidade das células nervosas. Florey designou especificamente substâncias como o CO₂ e amônia, surgindo de neurônios ativos ou glia, como potenciais moduladores por meio de ações não-sinápticas. De forma semelhante, hormônios esteróides circulantes, esteróides produzidos no sistema nervoso (Baulieu, 1998), adenosina e outras purinas liberadas localmente, prostaglandinas e outros metabólitos de ácido araquidônico e óxido nítrico (ON) (Gally *et al.*, 1990) podem todos ser considerados moduladores.

Neuromediadores. Substâncias que participam do surgimento da resposta pós-sináptica a um transmissor são chamadas neuromediadores. Os exemplos mais claros de tais efeitos são fornecidos pelo envolvimento da adenosina 3',5'-monofosfato (AMP cíclico), guanosina 3', 5'-monofosfato (GMP cíclico) e inositol fosfato como segundos mensageiros em locais específicos da transmissão sináptica (*ver* Caps. 6, 7, 10 e 11). No entanto, é tecnicamente mais difícil demonstrar no cérebro que uma mudança na concentração de nucleotídeos cíclicos ocorre antes da geração do potencial sináptico e que essa mudança na concentração é tanto necessária quanto suficiente para sua geração. É possível que ocorram mudanças na concentração dos segundos mensageiros e aumentem a geração dos potenciais sinápticos. A ativação das reações de fosforilação do segundo mensageiro dependente de proteína pode iniciar uma complexa cascata de eventos moleculares que regulam as propriedades das proteínas citoplasmáticas e da membrana que são centrais à excitabilidade neuronal (Greengard *et al.*, 1999). Tais possibilidades são particularmente pertinentes à ação dos fármacos que aumentam ou reduzem os efeitos transmissores (*ver* adiante).

Fatores neurotróficos. Os fatores neurotróficos são substâncias produzidas dentro do SNC por neurônios, astrócitos, micróglia ou células imunes ou inflamatórias periféricas transitoriamente invasoras que auxiliam em suas tentativas de reparar dano. Foram reconhecidas 7 categorias de fatores peptídicos operando dessa forma (*ver* revisões recentes de Black, 1999; McKay *et al.*, 1999): (1) as neurotrofinas clássicas (fator de crescimento do nervo, fator neurotrófico derivado do cérebro e as neurotrofinas relacionadas); (2) os fatores neuropoiéticos, que apresentam efeitos tanto no cérebro como nas células mielóides [p. ex., fator de diferenciação colinérgica (também chamado fator inibidor da leucemia), fator neurotrófico ciliar e algumas interleucinas]; (3) peptídeos do fator de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico, os fatores de crescimento transformadores α e β , o fator neurotrófico derivado de linha de célula glial e a activina A; (4) os fatores de crescimento de fibroblastos; (5) fatores de crescimento do tipo insulina; (6) fatores de crescimento derivados de plaquetas; e (7) moléculas orientadoras dos axônios, algumas das quais também são capazes de atingir células do sistema imune (*ver* Song e Poo, 1999; Spriggs, 1999). Fármacos preparados para evocar a formação e a secreção desses produtos, assim como igualar ou superar suas ações, poderiam fornecer adjuntos úteis aos tratamentos de reabilitação.

NEUROTRANSMISSORES CENTRAIS

Ao examinar os efeitos dos fármacos no SNC com referência aos neurotransmissores para circuitos específicos, deveria dar-se atenção aos princípios organizacionais gerais dos neurônios. A idéia de que as sinapses representam pontos de controle modificáveis por fármacos dentro das redes neuronais requer portanto delineamento explícito dos locais nos quais determinados neurotransmissores podem operar e o grau de especificidade com o qual tais locais podem ser atingidos. Um princípio que fundamenta os resumos seguintes sobre substâncias transportadoras individuais é a hipótese químico-específica de Dale (1935), que diz que determinado neurônio libera a mesma substância transmissora em cada um de seus terminais sinápticos. Ante indícios crescentes de que alguns neurônios podem conter mais de uma substância transmissora (Hökfelt *et al.*, 1995,

2000), a hipótese de Dale foi modificada para indicar que determinado neurônio secretará o mesmo conjunto de transmissores em todos os seus terminais. No entanto, mesmo essa teoria pode requerer revisão. Por exemplo, não está claro se um neurônio que secreta determinado peptídeo processará o peptídeo precursor para o mesmo produto final em todos os terminais sinápticos. No Quadro 12.1 fornecemos uma visão geral das propriedades dos transmissores no SNC que foram estudados extensamente. Os neurotransmissores são discutidos adiante em termos dos grupos de substâncias dentro de determinadas categorias químicas: aminoácidos, aminas e neuro-peptídeos. Outras substâncias que podem participar da transmissão sináptica central incluem as purinas como a adenosina e o ATP (*ver* Edwards e Robertson, 1999; Moreau e Huber, 1999; Baraldi *et al.*, 2000), óxido nítrico (*ver* Cork *et al.*, 1998) e derivados do ácido araquidônico (*ver* Mechoulam *et al.*, 1996; Piomelli, *et al.*, 1998).

Aminoácidos. O SNC contém apenas altas concentrações de determinados aminoácidos, notadamente glutamato e GABA; tais aminoácidos são extremamente potentes em sua capacidade de alterar a descarga neuronal. Inicialmente, os fisiologistas relutaram em aceitar essas simples substâncias como neurotransmissores centrais. Sua distribuição onipresente dentro do cérebro e a observação consistente de que elas exercem efeitos imediatos, potentes e prontamente reversíveis mas redundantes em todo neurônio testado pareceram não acompanhar a extrema heterogeneidade da distribuição e da responsividade observada de outros transmissores hipotéticos. Os aminoácidos dicarboxílicos provocaram excitação quase universal e os ω -aminoácidos monocarboxílicos (p. ex., GABA, glicina, β -alanina, taurina) causaram inibições consistentes e qualitativamente semelhantes (Kelly e Beart, 1975). Acompanhando a emergência dos antagonistas seletivos para os aminoácidos, a identificação de receptores seletivos e subtipos de receptores tornou-se possível. Juntamente com o desenvolvimento dos métodos para o mapeamento dos ligandos e seus receptores, há hoje forte evidência e ampla aceitação de que os aminoácidos GABA, glicina e glutamato são transmissores centrais.

GABA. O GABA foi identificado como um constituinte químico único do cérebro em 1950, mas sua potência como depressor do SNC não foi imediatamente reconhecida. No receptor de estiramento dos crustáceos, o GABA foi identificado como o único aminoácido inibidor encontrado exclusivamente nos nervos inibidores dos crustáceos e que a potência inibidora dos extratos desses nervos foi possível por causa de seu conteúdo de GABA. A liberação de GABA está correlacionada com a frequência de estimulação do nervo e a aplicação de GABA e estimulação inibidora do nervo causaram aumentos idênticos de condutância de Cl⁻ no músculo, satisfazendo inteiramente os critérios para identificação de GABA como o transmissor para esse nervo (para mais referências históricas, *ver* Bloom, 1996).

Essas mesmas propriedades farmacológicas e fisiológicas foram mais tarde consideradas modelos úteis em testes para um papel do GABA no SNC dos mamíferos. Dados substanciais apóiam a idéia de que o GABA medeia as ações inibidoras dos interneurônios locais no cérebro e também pode mediar a inibição pré-sináptica dentro da medula espinhal. Sinapses inibidoras do GABA-érgico hipotético foram demonstradas mais claramente entre os neurônios cerebelares de Purkinje e seus alvos no núcleo de Deiter, entre pequenos interneurônios e as células aferentes maiores do córtex cerebelar, bulbo olfatório, núcleo cuneiforme, hipocampo e núcleo do septo lateral e entre o núcleo vestibular e os motoneurônios trocleares. O GABA também medeia a inibição dentro do córtex cerebral e entre o núcleo caudado e a substância negra. Neurônios GABA-érgicos e os terminais nervosos foram localizados com métodos imunocitoquímicos que visualizam a descarboxilase do ácido glutâmico, a enzima que catalisa a síntese de GABA a partir do ácido glutâmico ou hibridização *in situ* dos mRNA para essa proteína. Neurônios contendo GABA foram frequentemente encontrados para coexpressar um ou mais neuropeptídeos. Os fármacos mais úteis para confirmação da mediação GABA-érgica foram a bicuculina e a picrotoxina; no entanto, muitos convulsivantes cujas ações anteriormente não haviam sido explicadas (incluindo penicilina e pentilenotetrazol) também podem agir

Quadro 12.1 Visão geral da farmacologia do transmissor no sistema nervoso central

TRANSMISSOR	BLOQUEADOR DO TRANSPORTADOR*	SUBTIPO DO RECEPTOR & MODELO (RI/GPCR)	AGONISTAS SELETIVOS	ANTAGONISTAS SELETIVOS
GABA	Guvacina Ácido nípecótico	GABA _A (RI) isoformas α , β , γ , δ , σ	Muscimol Isoguvacina THIP	Bicuculina Picrotoxina SR 95531
	(β -alanina para glia)	GABA _B (GPCR)	Baclofeno Ácido 3-aminopropilfosfínico	2-hidroxi-s-baclofeno CGP55348 CGP55845 CPG64213
Glicina	? Sarcosina	subunidades α e β (RI)	β -alanina; taurina	Estriçina
Glutamato Aspartato	—	AMPA (RI) GLU 1-4 (RI)	Quisqualato	NBQX, LY215490
		KA (RI) GLU 5-7; KA 1,2 (RI)	Ácido domóico	MK801; AP5; LY223053
		NMDA (RI) NMDA 1,2A-D (RI)	—	α -Me-4-carboxifenilglicina
		mGLU 1-7 (GPCR)	—	—
Acetilcolina	—	Nicotínico (RI) Isoformas múltiplas α e β	—	α -bungarotoxina Me-licaonitina
		Muscarínico M ₁ -M ₄ (GPCR)	—	M ₁ : pirenzepina M ₂ : metoctramina M ₃ : hexaidrosiladifenidol M ₄ : tropicamida
Dopamina	Cocaína; mazindol; GBR12-395; nomifensina	D ₁₋₅ (GPCR)	D ₁ : SKF38393 D ₂ : bromocriptina D ₃ : 7-OH-DPAT	D ₁ : SCH23390 D ₂ : sulpirida; domperidona
Norepinefrina	Desmetilimpramina; mazindol; cocaína	α_{1A-D} (GPCR)	α_{1A} : NE > EPI	WB4101
		α_{2A-C} (GPCR)	α_{2A} : oximetazolina, dexmedetomidina	α_{2A} , α_{2C} : iohimbina α_{2B} , α_{2C} : prazosina
		β_{1-3} (GPCR)	β_1 : EPI = NE β_2 : EPI >> NE β_3 : NE > EPI	β_1 : atenolol β_2 : butoxamina β_3 : BRL 37344
Serotonina	Clomipramina; sertralina; fluoxetina	5-HT _{1A-F} (GPCR)	5-HT _{1A} : 8-OH-DPAT 5-HT _{1B} : CP93129 5-HT _{1D} : LY694247	5-HT _{1A} : WAY101135 5-HT _{1D} : GR127935
		5-HT _{2A-C} (GPCR)	α -Me-5-HT, DOB	LY53857; ritanserina; mesulergina; cetanserina
		5-HT ₃ (RI)	2-Me-5-HT; m-CPB	Tropisetrona; ondansetrona; granisetrona
		5-HT ₄₋₇ (GPCR)	5-HT ₄ : BIMU8; RS67506; ML10302	5-HT ₄ : GR113808; SB204070
Histamina	—	H ₁ (GPCR)	2 (m-F-fenilistamina); 2-metilistamina	Mepiramina; clorfeniramina
		H ₂ (GPCR)	Dimaprit; impromadina	Ranitidina; famotidina; cimetidina
		H ₃ (?)	R- α -Me-histamina; imetit	Tioperamida; iodofenpropit
Vasopressina	—	V _{1A,B} (GPCR)	—	V _{1A} : SR 49059
		V ₂ (GPCR)	d[dArg ⁸]VP	d(CH ₂) ₅ [dIle ² Ile ⁴]AVP

(continua)

Quadro 12.1 Visão geral da farmacologia do transmissor no sistema nervoso central (*continuação*)

TRANSMISSOR	BLOQUEADOR DO TRANSPORTADOR*	SUBTIPO DO RECEPTOR & MODELO (RI/GPCR)	AGONISTAS SELETIVOS	ANTAGONISTAS SELETIVOS
Ocitocina	—	(GPCR)	[Thr ⁴ , Gli ⁷]OT	d(CH ₂) ₅ [Tyr(Me) ² , Thr ⁴ , Orn ⁸]OT ₁₋₈
Taquicinas	—	NK1 (SP > NKA > NKB) (GPCR)	Substância P Me éster	SR140333 LY303870 CP99994
		NK2 (NKA > NKB > SP) (GPCR)	β-[Ala ⁸]NKA ₄₋₁₀	GR94800 GR159897
		NK3 (NKB > NKA > SP) (GPCR)	GR138676	SR142802 SB223412
CCK	—	CCK ₁ (GPCR)	CCK8 >> gastrina = CCK4; A71623	Devazepida; lorglumida
		CCK ₂ (GPCR)	CCK8 ≥ gastrina = CCK4	CI988; L365260; YM022
NPY	—	Y1 (GPCR) Y2 (GPCR) Y4-Y6 (GPCR)	[Pro ₃₄]NPY NPY ₁₃₋₁₆	GR231118; SR 120107A NPY
		Y2 (GPCR)	NPY ₁₃₋₃₆ , NPY ₁₈₋₃₆	
Neurotensina	—	(GPCR)	—	SR48692
Peptídeos opióides	—	μ (β-endorfina) (GPCR)	DAMGO, sufentanil, DALDA	CTOP, CTAP, β-FNA
		δ (Met ⁵ -Enk) (GPCR)	DPDPE; DSBULET; SNC-80	Naltrindol, TIPP4, DALCE ICI174864
		κ (Dyn A) (GPCR)	U69593; CI977 ICI74864	nor-binaltorfimina, DIPPA, UPHIT
Somatostatina	—	sst ₁ (GPCR)	sst des-Ala ^{1,2,5}	—
		sst ₂ (GPCR)	Octreotido, seglitido, BIM23027	Cianamida 154806
		sst _{3,4} (GPCR)	BIM23052, NNC269100	—
		sst ₅ (GPCR)	L362855	BIM23056
Purinas	—	P1 (A _{1,2a,2b,3}) (GPCR)	A1: N ⁶ -ciclopentiladenosina A _{2a} : CGS21680, APEC, HENECA	8-ciclopentilteofilina; DPCPX CO66713, SCH58261, ZM241385
		P2X (RI)	α, β-metileno ATP	Suramina (não-seletiva)
		P2Y (GPCR)	ADPβF	Suramina

* Em alguns exemplos (p. ex., acetilcolina, purinas), agentes que inibem o metabolismo do(s) transmissor(es) apresentam efeitos análogos àqueles dos inibidores do transporte de outros transmissores.

NOTA: CCK: colecistocinina; NPY: neuropeptídeo; NK: neurocinina; SP: substância P; GPCR: receptor acoplado à proteína G; RI: receptor ionóforo; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); NE: norepinefrina; EPI: epinefrina; VP: vasopressina; AVP: arginina vasopressina; OT: ocitocina; 7-OH-DPAT: 7-hidroxi-2-(di-n-propilamina) tetralina; DOB: dobutamina; DAMGO: d-Ala-2, Me-Phe4, Gli (01) 5 encefalina; DPDPE: [d-Pen²; d-Pen⁵] encefalina; DSBULET: Tyr-d-Ser-O-tbutil-Gli-Fe-Leu-Thr. Ver Cap. 2 para discussão dos mecanismos que ligam a ocupação do receptor para ativação do efector.

como antagonistas relativamente seletivos da ação do GABA (Macdonald *et al.*, 1992; Macdonald e Olsen, 1994). Efeitos terapêuticos úteis ainda não foram obtidos com o uso de agentes que imitam o GABA (como o muscimol), inibem sua recaptação ativa (como o 2, 4-diaminobutirato, o ácido nipecótico e a guvacina) ou alteram a quantidade de material metabolizado (como o ácido aminoxiacético).

O GABA é o principal neurotransmissor inibidor no SNC dos mamíferos. Seus receptores foram divididos em 2 tipos principais. O subtipo receptor de GABA mais proeminente, o receptor GABA_A, é um canal iônico de Cl⁻ com acesso para ligandos, um “receptor ionotrópico” aberto após liberação de GABA a partir dos neurônios pré-sinápticos. Um segundo receptor, o GABA_B,

é um membro da família da GPCR, como dito anteriormente, e é acoplado tanto às vias bioquímicas quanto à regulação dos canais iônicos, uma classe de receptores geralmente chamada de “metabotrópica” (Grifa *et al.*, 1998; Billington *et al.*, 1999; Brauner-Osborne e Krogsgaard-Larsen, 1999).

As proteínas da subunidade do receptor GABA_A foram bem caracterizadas devido a sua grande abundância e ao papel receptor em quase todo o circuito neuronal. O receptor foi extensamente caracterizado em seu papel como o local de ação de muitos fármacos neuroativos (ver Cap. 17), sendo notáveis as benzodiazepinas e os barbitúricos. Recentemente sugeriu-se que ocorrem interações diretas entre os receptores GABA_A e os esteróides anestésicos, anestésicos voláteis e álcool (Macdonald, Twyman *et al.*, 1992).

Com base na semelhança da sequência com os cDNA da primeira subunidade GABA_A, mais de 15 outras subunidades foram clonadas. Além dessas subunidades, que são produtos de genes separados, variantes de mRNA de junção para várias subunidades foram descritas. O receptor GABA_A, por analogia com o receptor colinérgico nicotínico ionotrópico clássico, pode ser uma proteína tetramérica ou pentamérica na qual as subunidades se agrupam ao redor do poro iônico central, um formato estrutural típico para todos os receptores ionotrópicos.

Grandes evidências demonstraram que há múltiplos subtipos de receptores GABA_A no cérebro. A existência de subtipos foi primeiramente sugerida por diferenças farmacológicas. Hoje se sabe que receptores compostos de subunidades particulares apresentam propriedades farmacológicas distintas (Barnard *et al.*, 1988; Olsen *et al.*, 1990; Seeburg *et al.*, 1990), mas a verdadeira heterogeneidade dos subtipos de receptores GABA_A ainda precisa ser definida de forma completa. Diferenças na distribuição anatômica das subunidades e no curso temporal de desenvolvimento dos genes que expressam cada subunidade sugere que há diferenças funcionais importantes entre os subtipos.

A composição da subunidade da forma principal de receptor de GABA_A contém pelo menos 3 subunidades diferentes — α , β e γ — cuja estequiometria não é conhecida (De Blas, 1996). Para interagir com as benzodiazepinas com o perfil esperado do receptor de GABA_A nativo, o receptor deve conter cada uma dessas subunidades. A inclusão das subunidades variantes α , β e γ resulta em receptores com perfis farmacológicos diferentes (Cap. 17).

Glicina. Muitas das características descritas para a família do receptor de GABA_A também são as características do receptor da glicina inibidora que é proeminente no tronco cerebral e na medula espinhal. Múltiplas subunidades foram clonadas e elas podem se juntar em uma variedade de subtipos de receptor de glicina (Grenningloh *et al.*, 1987; Malosio *et al.*, 1991), detectados no tecido cerebral com perfis de desenvolvimento neuronal e neuroanatômico particulares. No entanto, como com o receptor de GABA_A, o significado funcional completo dos subtipos de receptor de glicina não é conhecido.

Glutamato e aspartato. O glutamato e o aspartato são encontrados em concentrações bem altas no cérebro e ambos os aminoácidos apresentam efeitos excitatórios extremamente poderosos nos neurônios em praticamente toda região do SNC. Sua distribuição disseminada tendeu a obscurecer seus papéis como transmissores, mas há atualmente ampla aceitação da hipótese de que o glutamato e possivelmente o aspartato funcionem como os principais transmissores excitatórios rápidos ("clássico") através do SNC (ver Seeburg, 1993; Cotman *et al.*, 1995; Herrling, 1997). Além disso, na última década, múltiplos subtipos de receptores para os aminoácidos excitatórios foram caracterizados farmacologicamente, com base nas relativas potências dos agonistas sintéticos e na descoberta de antagonistas potentes e seletivos (ver Herrling, 1977).

Os receptores do glutamato, como aqueles para o GABA, são classificados funcionalmente como canais iônicos com acesso para ligandos (receptores "ionotrópicos") ou como receptores "metabotrópicos" (acoplado à proteína G). Nem o número preciso de subunidades que se agrupam para gerar um canal iônico receptor de glutamato funcional *in vivo* nem a topografia de cada subunidade foram estabelecidos inequivocamente (Borges e Dingleline, 1998; Dingleline *et al.*, 1999).

Os canais iônicos com acesso para ligandos também são classificados de acordo com a identidade dos agonistas que ativam seletivamente cada subtipo de receptor. Esses receptores incluem receptores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propiônico (AMPA), cainato e receptores N-metil-D aspartato (NMDA) (Borges e Dingleline, 1998; Dingleline *et al.*, 1999). Vários antagonistas seletivos para esses receptores estão atualmente disponíveis (Herrling, 1977). No caso dos receptores de NMDA, antagonistas não-competitivos que agem em vários locais na proteína receptora foram descritos juntamente com antagonistas competitivos (local do glutamato) e incluem bloqueadores do canal aberto como a fenciclidina (PCP ou poeira de anjo), antagonistas como o ácido 5,7-diclorocinurênico que age em um local de ligação da glicina alostérica e o novo antagonista ifemprodil, que pode agir como um bloqueador de canal fechado. Além disso, a atividade dos receptores NMDA é sensível ao pH e também pode ser modulada por uma variedade de moduladores endógenos, incluindo o Zn²⁺, alguns neuroesteróides, ácido araquidônico, reagentes redox e poliaminas como espermina (ver revisão de Dingleline *et al.*, 1999).

Múltiplos receptores metabotrópicos de codificação do cDNA e subunidades NMDA, AMPA e receptores de cainato foram clonados nos últimos anos (Borges e Dingleline, 1998; Dingleline *et al.*, 1999). A diversidade

de expressão de genes e, conseqüentemente, da estrutura da proteína dos receptores de glutamato também surge pela fixação alternativa e em alguns casos da edição em base simples dos mRNA que codificam os receptores ou subunidades receptoras. Fixação alternativa foi descrita para receptores metabotrópicos e para subunidades de NMDA, AMPA e receptores de cainato (Hollmann e Heinemann, 1994). Uma forma notável de engenharia molecular endógena ocorre com algumas subunidades de AMPA e receptores de cainato nos quais a sequência de RNA difere da sequência genômica em um único códon da subunidade receptora e determina a extensão da permeabilidade do canal receptor ao Ca²⁺ (Traynelis *et al.*, 1995). Esse processo de edição do RNA altera a identidade de um aminoácido único (de um conjunto de cerca de 900 aminoácidos) que determina se o receptor fecha ou não o canal de Ca²⁺.

Os genes receptores do glutamato parecem ser famílias únicas com semelhança apenas limitada a outros canais com acesso para ligandos como o receptor acetilcolina nicotínico ou, no caso dos receptores metabotrópicos, a membros da superfamília do GPCR.

Os receptores cainato e AMPA medeiam a despolarização rápida na maioria das sinapses no cérebro e na medula espinhal. Os receptores NMDA também estão envolvidos na transmissão sináptica normal, mas a ativação dos receptores NMDA está mais intimamente associada à indução de várias formas de plasticidade sináptica e não à sinalização rápida ponto a ponto no cérebro. Os receptores cainato ou AMPA e os receptores NMDA estão colocalizados em muitas sinapses glutamatérgicas. Um fenômeno bem caracterizado que envolve os receptores NMDA é a indução de potencialização de longo prazo (LTP), que se refere a um aumento prolongado (horas a dias) na magnitude de uma resposta pós-sináptica a um estímulo pré-sináptico ou determinada força. A ativação dos receptores NMDA é obrigatória para a indução de um tipo de LTP que ocorre no hipocampo (Bliss e Collingridge, 1993). Os receptores NMDA normalmente são bloqueados por Mg²⁺ nos potenciais da membrana em repouso. Assim, a ativação dos receptores NMDA requer não apenas a ligação de glutamato liberado sinápticamente mas a despolarização simultânea da membrana pós-sináptica, o que é conseguido pela ativação de receptores AMPA/cainato em sinapses próximas de entradas de neurônios diferentes. Assim, os receptores NMDA podem funcionar como detectores coincidentes, sendo ativados apenas quando há descarga simultânea de 2 ou mais neurônios. É interessante o fato de que os receptores NMDA também podem induzir depressão de longo prazo (LTD); o outro lado da LTP em sinapses no SNC (Malenka e Nicoll, 1998). Parece que a frequência e o padrão de estimulação sináptica é que determinam se uma sinapse passa por LTP ou LTD (ver Malenka e Nicoll, 1999).

Excitotoxicidade do glutamato. A capacidade de altas concentrações de glutamato causarem morte celular neuronal é conhecida há mais de 3 décadas (Olney, 1969), mas os mecanismos pelos quais o glutamato e os rígidos e seletivos agonistas de seus receptores exercem esse efeito apenas recentemente começaram a ser esclarecidos. Inicialmente se pensava que a cascata de eventos que levam à morte neuronal era desencadeada exclusivamente por ativação excessiva de receptores de cainato/AMPA ou NMDA, que permitem influxo significativo de Ca²⁺ nos neurônios. Pensava-se que tal neurotoxicidade do glutamato fundamentasse o dano que ocorre após isquemia ou hipoglicemia no cérebro, durante o qual uma liberação maciça e recaptção prejudicada de glutamato na sinapse levaria à estimulação excessiva dos receptores do glutamato e subsequente morte celular. Embora os antagonistas do receptor de NMDA possam atenuar ou bloquear a morte celular neuronal induzida pela ativação desses receptores (ver Herrling, 1997), mesmo os antagonistas mais potentes não poderiam evitar tal dano. Estudos mais recentes (ver Choi e Koh, 1998; Lee *et al.*, 1999; Zipfel *et al.*, 1999) implicam depleção local de Na⁺ e K⁺, assim como pequenas mas significativas elevações de Zn²⁺ extracelular como fatores que podem ativar tanto as cascatas pró-apoptóticas como as necróticas (Merry e Korsmeyer, 1997) que levam à morte neuronal. Os receptores de NMDA também podem estar envolvidos no desenvolvimento de suscetibilidade a convulsões epiléticas e na ocorrência de atividade convulsiva (Blumcke *et al.*, 1995). Descobriu-se que casos de encefalite de Rasmussen, uma doença infantil em que há convulsões intratáveis e demência, estão correlacionados com níveis de anticorpos séricos para uma subunidade do receptor de glutamato (Rogers *et al.*, 1994).

Devido à distribuição disseminada dos receptores do glutamato no SNC, é provável que eles acabem se tornando os alvos para intervenções terapêuticas diversas. Por exemplo, foi postulado um papel para a transmissão glutamatérgica perturbada na etiologia das doenças neurodegenerativas crônicas e na esquizofrenia (Faber *et al.*, 1998; Olney *et al.*, 1999).

Acetilcolina. Após a acetilcolina (ACh) ser identificada como o transmissor nas junções neuroefetoras parassimpáticas e neuromusculares, assim como na sinapse principal dos gânglios autônomos (ver Cap. 6), a amina começou a receber considerável atenção como um potencial neurotransmissor central. Com base em sua distribuição irregular dentro do SNC e na observação de que os colinérgicos periféricos poderiam produzir efeitos comportamentais acentuados após administração central, muitos pesquisadores estavam querendo considerar a possibilidade de que a ACh também poderia ser um neurotransmissor central. No final da década de 1950, Eccles e colaboradores demonstraram que a excitação recorrente dos neurônios espinhais de Renshaw era sensível a antagonistas colinérgicos nicotínicos; também se descobriu que essas células eram colinoceptivas. Tais observações eram consistentes com a especificidade funcional e química da hipótese de Dale de que todas as ramificações de um neurônio liberavam a mesma substância transmissora e, nesse caso, exercia tipos semelhantes de ação pós-sináptica (ver Eccles, 1964). Embora a capacidade da ACh de evocar descarga neuronal subsequentemente tenha sido replicada nos escores das células do SNC (ver Shepherd, 1998), a célula espinhal de Renshaw continua sendo o protótipo para sinapses colinérgicas nicotínicas centrais. No entanto, a busca por fármacos nicotínicos centrais de ação seletiva continua (Decker *et al.*, 1997; Bannon *et al.*, 1998).

Na maioria das regiões do SNC, os efeitos da ACh, avaliados por iontoforese ou por ensaios de deslocamento do receptor radioligante, parecem ser gerados por interação com uma mistura de receptores muscarínicos e nicotínicos. Vários conjuntos de vias colinérgicas foram propostos além daquela do motoneurônio-célula de Renshaw. Mediante combinação de imunocitoquímica da colina acetiltransferase (ChAT; a enzima que sintetiza ACh) e ligação de ligando ou estudos de hibridização *in situ* para detecção de neurônios que expressam subunidades de receptores muscarínicos e nicotínicos, 8 agrupamentos principais de neurônios ACh e suas vias foram caracterizados (Mesulam, 1995). Quatro grupos separados de corpos celulares localizados no cérebro anterior basal, entre o septo e o núcleo basal de Meynert, enviam projeções grandemente autônomas para o neocórtex, a formação do hipocampo e o bulbo olfatório. Embora o cérebro de roedores exiba neurônios colinérgicos intrínsecos ao neocórtex, esses neurônios não são encontrados no cérebro dos primatas. Duas coleções de neurônios colinérgicos nas pontes superiores promovem a inervação colinérgica principal do tálamo e do estriado, enquanto neurônios colinérgicos medulares promovem a inervação das regiões do mesencéfalo e do tronco cerebral. As projeções colinérgicas intensas para o neocórtex e a formação do hipocampo sofrem atrofia se esses neurônios forem privados de fatores de crescimento trófico fornecidos a eles pelo transporte axônico retrógrado a partir de seus neurônios-alvo (Sofroniew *et al.*, 1993), como ocorre na doença de Alzheimer quando esses neurônios-alvo estão doentes (ver Cap. 22), o que resultou em tentativas terapêuticas para restaurar a sinalização colinérgica residual.

Catecolaminas. O cérebro contém sistemas neuronais separados que utilizam 3 catecolaminas diferentes — *dopamina*, *norepinefrina* e *epinefrina*. Cada sistema é anatomicamente distinto e desempenha papéis funcionais separados mas semelhantes dentro de seus campos de inervação. Muito do mapeamento original foi realizado em cérebros de roedores (Hökfelt *et al.*, 1976, 1977), mas estudos recentes estenderam esses mapas para os primatas (Foote, 1997; Lewis, 1997).

Dopamina. Embora a dopamina fosse originalmente considerada apenas um precursor da norepinefrina, ensaios de regiões distintas do SNC depois revelaram que as distribuições da dopamina e da norepinefrina são acentuadamente diferentes. De fato, mais de metade do conteúdo do SNC de catecolamina é constituída por dopamina e quantidades extremamente grandes são encontradas nos gânglios basais (especialmente no núcleo caudado), no núcleo acumbente, no tubérculo olfatório, no núcleo central da amígdala, na eminência medial e em campos restritos do córtex frontal. As conexões anatómicas dos neurônios que contêm dopamina são conhecidas com alguma precisão.

Os neurônios dopaminérgicos enquadram-se em 3 classes morfológicas principais: (1) neurônios ultracurtos dentro das células amácrinas da retina e células periglomerulares do bulbo olfatório; (2) neurônios de comprimento intermediário dentro do hipotálamo ventral tuberosal que innervam a eminência medial e intermedeiam o lobo da hipófise, conectam o hipotálamo posterior e dorsal com o núcleo septal lateral e estendem-se em sentido caudal para o núcleo motor dorsal do vago, o núcleo do trato solitário e a substância cinzenta periaquedutal; e (3) projeções longas entre os núcleos principais que contêm dopamina na substância negra e no tegmento ventral e seus alvos no estriado, nas zonas límbicas do córtex cerebral e em outras regiões do sistema límbico, exceto o hipocampo (ver Hökfelt, *et al.*, 1976, 1977). No nível celular, as ações de dopamina dependem da expressão do subtipo receptor e as ações convergentes contingentes dos outros transmissores para os mesmos neurônios-alvo.

Embora os primeiros estudos farmacológicos tenham discriminado entre 2 tipos de receptores de dopamina, D₁ (pelo qual a dopamina ativa a adenililciclase) e D₂ (pela qual a dopamina inibe a adenililciclase), estudos de clonagem subsequentes identificaram pelo menos 5 genes que codificam subtipos de receptores de dopamina. No entanto, as duas principais categorias, do tipo D₁ ou do tipo D₂, persistem. Os receptores do tipo D₁ incluem os receptores D₁ e D₅, enquanto os receptores do tipo D₂ incluem as duas isoformas do receptor D₂ que diferem no comprimento de sua terceira alça citoplasmática prevista, sendo intituladas D_{2 curta} (D_{2S}) e D_{2 longa} (D_{2L}), o D₃ e os receptores D₄ (ver Grandy e Civelli, 1992; Gingrich e Caron, 1993; Civelli, 1994). Os receptores D₁ e D₅ ativam a adenililciclase. Os receptores D₂ acoplam-se a sistemas efetores múltiplos, incluindo a inibição da atividade da adenililciclase, supressão das correntes de Ca²⁺ e ativação de correntes de K⁺. Os sistemas efetores aos quais os receptores D₃ e D₄ se acoplam não foram definidos de forma inequívoca (Sokoloff e Schwartz, 1995; Schwartz *et al.*, 1998). Os receptores de dopamina D₂ foram implicados na fisiopatologia da esquizofrenia e da doença de Parkinson (ver Caps. 20 e 22).

Norepinefrina. Há quantidades relativamente grandes de norepinefrina dentro do hipotálamo e em certas zonas do sistema límbico, como o núcleo central da amígdala e o giro dentado do hipocampo. No entanto, essa catecolamina também está presente em quantidades significativas, embora mais baixas, na maioria das regiões do cérebro. Estudos de mapeamento detalhados indicam que a maioria dos neurônios noradrenérgicos surge no *locus ceruleus* da ponte ou em neurônios da porção tegmentar lateral da formação reticular. A partir desses neurônios, axônios ramificados múltiplos innervam células-alvo específicas em um grande número de campos corticais, subcorticais e espinomulares (Hökfelt, *et al.*, 1976, 1977; Foote e Aston-Jones, 1995; Foote, 1997).

Embora a norepinefrina tenha sido firmemente estabelecida como transmissor em sinapses entre vias noradrenérgicas e uma grande variedade de neurônios-alvo, várias características do modo de ação dessa amina biogênica dificultaram a obtenção de evidência convincente. Em grande parte, esses problemas refletem suas ações sinápticas eletrofisiológicas "não-clássicas", que resultam em efeitos "estado-dependentes" ou "capacitantes". Em alguns casos, as propriedades farmacológicas de tais sinapses são complexas, com evidência para mediação através de receptores α e β -adrenérgicos. Por exemplo, a estimulação do *locus ceruleus* deprime a atividade espontânea dos neurônios-alvo no cerebelo, o que está associado a hiperpolarização em desenvolvimento lento e diminuição na condutância da membrana. No entanto, a ativação do *locus ceruleus* atinge as taxas mais altas de disparo produzidas por estimulação das aferências excitatórias para esses neurônios para um grau menor e potenciais pós-sinápticos excitatórios são aumentados. Todas as consequências da ativação do *locus ceruleus* são emuladas com a aplicação iontoforética de norepinefrina e efetivamente bloqueadas por antagonistas β -adrenérgicos. Embora os mecanismos subjacentes a estes efeitos não sejam todos claros, há evidência convincente de mediação intracelular por AMP cíclico. As projeções aferentes aos neurônios do *locus ceruleus* incluem neurônios colinérgicos medulares, neurônios peptídicos opióides, neurônios da rafe (5-HT) e neurônios do hormônio que libera corticotropina do hipotálamo. O último promove uma ligação às reações ao estresse para esse sistema (ver Aston-Jones *et al.*, 1999).

Como na periferia, 3 famílias de receptores adrenérgicos foram descritas no SNC (i. e., α_1 , α_2 e β). Subtipos dos receptores α_1 , α_2 e β -adrenérgicos também existem no SNC, podendo ser distinguidos em termos de suas propriedades farmacológicas e sua distribuição (ver Cap. 10). Os 3 subtipos de receptor β -adrenérgico estão todos associados à estimulação da atividade da adenililciclase. Embora a proporção varie de uma região para outra,

receptores β_1 -adrenérgicos podem ser associados predominantemente a neurônios, enquanto receptores β_2 -adrenérgicos podem ser mais característicos de elementos vasculares e gliais.

Os receptores α_1 nos neurônios-alvo noradrenérgicos do neocórtex e do tálamo respondem à norepinefrina com sensibilidade à prazosina, despolarizando respostas devido a diminuições nas condutâncias de K^+ (tanto sensíveis à voltagem como não-sensíveis; ver Wang e McCormick, 1993). No entanto, receptores α_1 também podem aumentar a geração de cAMP cíclico através de cortes neocorticais em resposta ao polipeptídeo intestinal vasoativo (Magistretti *et al.*, 1995). Receptores α_1 -adrenérgicos também podem estar associados à estimulação de fosfolipase C, levando à liberação de inositol trifosfato e diacilglicerol (ver Cap. 2). Receptores α_2 -adrenérgicos são proeminentes nos neurônios noradrenérgicos, onde medeiam uma resposta hiperpolarizante devido a aumento de uma condutância retificadora interna de K^+ . O último tipo de condutância de K^+ também pode ser regulado por outros sistemas transmissores (ver Foote e Aston-Jones, 1995; ver também Fig. 12.2). Em campos de projeção cortical, receptores α_2 podem auxiliar a restaurar declínios funcionais de senescência (Arnsten, 1993). Receptores α_2 -adrenérgicos, assim como os receptores de dopamina D_2 , estão associados à inibição da atividade da adenililciclase, mas seus efeitos no SNC provavelmente contam mais com sua capacidade de ativar canais de K^+ operados por receptor e suprimir canais de Ca^{2+} com acesso de voltagem, ambos mediados via proteínas G sensíveis à toxina pertussis. Com base nos padrões de ligação de ligandos e nas propriedades dos receptores clonados, 3 subtipos de receptor α_2 -adrenérgico foram definidos (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}), mas todos parecem estar associados a vias de sinalização semelhantes (ver Bylund, 1992). Os papéis funcionais desses subtipos de receptores estão sendo definidos com base em estudos feitos com camundongos transgênicos nos quais esses receptores funcionalmente ausentes podem ser reveladores (MacDonald *et al.*, 1997).

Epinefrina. Neurônios no SNC que contêm epinefrina foram reorganizados apenas após o desenvolvimento de ensaios enzimáticos sensíveis para feniletanolamina-N-metiltransferase e técnicas de coloração imunocitoquímicas para a enzima (ver Hökfelt *et al.*, 1976 e referências a este respeito). Neurônios que contêm epinefrina são encontrados na formação reticular medular e fazem conexões restritas com poucos núcleos diencefálicos e pontinos, seguindo depois tão ventralmente quanto o núcleo paraventricular do tálamo dorso medial. Suas propriedades fisiológicas não foram identificadas.

5-Hidroxitriptamina. Acompanhando a determinação química de que uma substância biogênica encontrada tanto no soro ("serotonina") quanto no intestino ("enteramina") era a 5-hidroxitriptamina (5-HT), ensaios para essa substância revelaram sua presença no cérebro (ver Cap. 11). Desde então, estudos da 5-HT tiveram um papel essencial no avanço de nossa compreensão da neurofarmacologia do SNC. Vários métodos citotóxicos foram usados para rastrear a anatomia central dos neurônios que contêm 5-HT em várias espécies. Os neurônios triptaminérgicos são encontrados em 9 núcleos que repousam ou estão adjacentes às regiões da linha média (rafe) da ponte e do tronco cerebral superior, correspondendo a agrupamentos nucleares bem definidos (Steinbusch e Mulder, 1984).

Os núcleos da rafe ventrais inervam as regiões do cérebro anterior, enquanto os núcleos da rafe caudais projetam-se com o tronco cerebral e a medula espinal com algumas sobreposições. O núcleo da rafe mediano dá a principal contribuição à inervação do sistema límbico e o núcleo da rafe dorsal dá contribuição semelhante às regiões corticais e ao neocórtex. No SNC dos mamíferos, células que recebem aferência triptaminérgica demonstrável citotóxicamente, como o núcleo supraquiasmático, o corpo geniculado ventrolateral, amígdala e hipocampo, exibem um revestimento denso e uniforme de terminais reativos.

Abordagens biológicas moleculares levaram à identificação de 14 subtipos distintos de receptores de 5-HT nos mamíferos. Esses subtipos exibem características de perfis que se ligam a ligandos, acoplam a diferentes sistemas de sinalização intracelular, exibem distribuições subtipo-específicas dentro do SNC e medeiam efeitos comportamentais distintos de 5-HT. A terminologia atual agrupou os subtipos de receptores de 5-HT em múltiplas classes: as classes de receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ são ambas receptoras aco-

pladas à proteína G com um modelo de domínio de 7 segmentos transmembranos e incluem isoformas múltiplas dentro de cada classe, enquanto o receptor 5-HT₃ é um canal iônico com acesso a ligando com semelhança estrutural à subunidade α do receptor de acetilcolina nicotínica. As classes de receptores 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ são todas GPCR aparentes, mas ainda não foram estudadas eletrofisiologicamente ou operacionalmente (Hoyer e Martin, 1996). A diversidade estrutural entre esses subtipos de receptores indica que eles são representantes de classes distintas de receptores de 5-HT (ver no Cap. 11 maior discussão sobre as propriedades farmacológicas dos subtipos de receptor de 5-HT). Assim como com outros receptores identificados geneticamente, os novos modelos de perturbação genética estão ajudando na especificação da função (ver Murphy *et al.*, 1999).

O subgrupo receptor 5-HT₁ é composto de pelo menos 5 subtipos de receptores sem íntron (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) que estão ligados à inibição da atividade de adenililciclase ou à regulação de canais de K^+ ou Ca^{2+} . Os receptores 5-HT_{1A} são abundantemente expressos nos neurônios 5-HT do núcleo da rafe dorsal, onde se pensa estejam envolvidos na regulação da temperatura. Eles também são encontrados em regiões do SNC associadas ao humor e à ansiedade como o hipocampo e a amígdala. A ativação dos receptores 5-HT_{1A} leva à abertura de uma condutância de K^+ retificadora interna, que leva a hiperpolarização e inibição neuronal. Esses receptores podem ser ativados por fármacos como a buspirona e a ipsapirona, usadas para tratar a ansiedade e distúrbios do pânico (ver Aghajanian, 1995). Os receptores 5-HT_{1D} são potencialmente ativados pelo fármaco sumatriptano, atualmente prescrito para tratamento agudo de cefaléias de enxaquecas.

Três subtipos de receptores constituem a classe do receptor 5-HT₂: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Ao contrário dos receptores 5-HT₁, os receptores 5-HT₂ contêm íntrons e todos estão ligados à ativação da fosfolipase C. Com base na ligação de ligando e nos padrões de hibridização *in situ* do mRNA, receptores 5-HT_{2A} são enriquecidos nas regiões do cérebro anterior como o neocórtex e o tubérculo olfatório, assim como em vários núcleos que se originam do tronco cerebral. Nos motoneurônios faciais, a 5-HT aumenta a excitabilidade por meio de 2 mecanismos: (1) fechamento lento das condutâncias de K^+ de repouso, aumentando a resistência da membrana; e (2) uma abertura antagonizável de ritanserina mais potente que é ativada por hiperpolarização (Aghajanian, 1995). No córtex piriforme, Aghajanian e colaboradores observaram inibição indireta de neurônios piramidais pela ativação do circuito local, interneurônios inibitórios mediados por GABA, efeito que é bloqueado pela ritanserina. No córtex cerebral, os agonistas do receptor 5-HT_{2A} (mas não o 5-HT por si) também causam inibição neuronal, mas outros efeitos relatados podem ser o resultado da coexpressão de múltiplos subtipos de receptores 5-HT no mesmo neurônio. O receptor 5-HT_{2C}, que é muito semelhante em sequência e farmacologia ao receptor 5-HT_{2A}, é expresso abundantemente no plexo coróide, onde regula a transferrina e a produção de líquido cerebrospinal (ver Cap. 11).

Os receptores da classe do 5-HT₃ foram primeiro reconhecidos no sistema autônomo periférico. Eles também são expressos no cérebro dentro da área postrema e no núcleo do tracto solitário, onde se ligam a potentes respostas despolarizantes que demonstram dessensibilização rápida à exposição contínua de 5-HT. O receptor 5-HT₃ leva a correntes aumentadas de Na^+ e K^+ mas parece não atingir a permeabilidade do Ca^{2+} . No nível comportamental, ações de 5-HT nos receptores centrais 5-HT₃ podem levar a êmese e ações antinociceptivas; antagonistas do receptor 5-HT₃ como a ondansetrona são benéficos no tratamento da êmese induzida por quimioterapia (ver Cap. 38).

O alucinógeno LSD está entre os compostos mais interessantes que interagem com 5-HT, primariamente através de receptores 5-HT₂. Em testes ionotóxicos, o LSD e a 5-HT são ambos inibidores potentes do disparo de neurônios da rafe (5-HT), enquanto o LSD e outros alucinógenos são excitantes bem mais potentes nos motoneurônios faciais que recebem inervação da rafe. O efeito inibitório do LSD nos neurônios da rafe oferece uma explicação plausível para os efeitos alucinógenos da droga, a saber, que esses efeitos resultam de depressão da atividade em um sistema que tonicamente inibe entradas visuais e outras sensoriais. No entanto, o comportamento típico induzido pelo LSD ainda é observado em animais com os núcleos da rafe destruídos ou após bloqueio da síntese de 5-HT por *p*-clorofenilalanina. Outra evidência contra essa explicação das alucinações induzidas pelo LSD é a potencialização dos efeitos do LSD por administração do precursor do 5-HT, 5-hidroxitriptofano. Uma definição mais precisa dos vários papéis funcionais das vias triptaminérgicas no SNC espera os resultados dos estudos usando agentes mais específicos, cujo número é bem mais crescente (ver Aghajanian e Marek, 1999).

Histamina. Há muitos anos, sabe-se que a histamina e os anti-histamínicos que são ativos na periferia exercem efeitos significativos no comportamento animal. No entanto, há relativamente pouco tempo acumulou-se evidência sugestiva de que a histamina também pode ser um neurotransmissor central. A detecção bioquímica da síntese de histamina pelos neurônios, assim como a localização citoquímica direta desses neurônios, estabeleceu a existência de um sistema histaminérgico no SNC. A maioria desses neurônios está localizada no hipotálamo posterior ventral; eles fazem surgir tratos descendentes e ascendentes longos para o SNC inteiro que são típicos dos padrões característicos de outros sistemas aminérgicos. Com base nos efeitos centrais presuntivos dos antagonistas da histamina, acredita-se que o sistema histaminérgico funciona na regulação do alerta, da temperatura corporal e da dinâmica vascular.

Três subtipos de receptores histamínicos foram descritos. Os receptores H_1 , os mais proeminentes, podem ser localizados na glia e nos vasos, assim como nos neurônios, e podem agir para mobilizar Ca^{2+} nas células receptoras. Os receptores H_2 são ligados à ativação da adenililciclase, talvez em concerto com os receptores H_1 em certas circunstâncias. Os receptores H_3 , que apresentam a maior sensibilidade à histamina, estão localizados muito mais seletivamente nos gânglios basais e regiões olfatórias no rato, mas as consequências de sua ativação continuam não esclarecidas. Diferente das monoaminas e transmissores de aminoácidos, parece não haver um processo de recaptação ativa para histamina após sua liberação. Além disso, nenhuma evidência direta foi obtida para liberação de histamina de neurônios *in vivo* ou *in vitro* (ver Schwartz *et al.*, 1995, para referências recentes adicionais).

Peptídeos. A descoberta durante a década de 1980 de vários novos peptídeos no SNC, cada um capaz de regular um ou outro aspecto da função neuronal, resultou em excitação considerável e um catálogo impressionante de entidades (ver Hökfelt *et al.*, 1995; Darlison e Richter, 1999). Além disso, determinados peptídeos que antes se acreditava estar restritos ao intestino ou às glândulas endócrinas também foram encontrados no SNC. Mapas neuronais relativamente detalhados estão disponíveis e demonstraram imunoreatividade ao anti-soro peptídeo-específico. Embora alguns peptídeos do SNC possam funcionar sozinhos, atualmente acredita-se que a maioria age principalmente em consonância com transmissores coexistentes, tanto aminas como aminoácidos. Alguns neurônios podem conter mais de 2 transmissores possíveis (ver Hökfelt *et al.*, 1995) e eles podem ser regulados independentemente. No momento, pelo menos 3 abordagens parecem ter utilidade na tentativa de abranger sistemas peptidérgicos continuamente crescentes de neurônios

Organização de famílias de peptídeos. Devido à significativa semelhança nas seqüências de aminoácidos, famílias de moléculas relacionadas podem ser definidas como *ancestrais* ou *concorrentes*. A relação ancestral é ilustrada pelos peptídeos como a taquicina/substância P ou a família da vasotocina (vasopressina/ocitocina), na qual diferenças de espécies podem ser correlacionadas com variações modestas na estrutura do peptídeo. A relação concorrente é mais bem exemplificada por endorfinas e pela família do glucagon-secretina. Na "superfamília" da endorfina, 3 sistemas principais de peptídeos da endorfina (pró-opiomelanocortina, proencefalina e prodinorfina) existem em circuitos neuronais independentes (ver Akil *et al.*, 1998 para revisão recente). Esses peptídeos opiéides naturais surgem de genes independentes mas homólogos. Todos os peptídeos partilham algumas ações nos receptores uma vez classificados geralmente como "opiéides", mas estão hoje sendo submetidos a progressivo refinamento (ver Cap. 23). Na família do glucagon, peptídeos múltiplos e de certa forma homólogos são encontrados simultaneamente em diferentes células do mesmo organismo mas em sistemas de órgãos separados: glucagon e polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV) nas ilhotas pancreáticas; secretina na mucosa duodenal; PIV e peptídeos relacionados em neurônios centrais autônomos e entéricos (ver Magistretti *et al.*, 1998); fator liberador de hormônio do crescimento nos neurônios centrais apenas (Guillemin *et al.*, 1984). Os efeitos metabólicos gerais produzidos por essa família podem ser visualizados como levando ao aumento

da glicose sanguínea. Até certo ponto, relações concorrentes e ancestrais não são mutuamente exclusivas. Por exemplo, membros múltiplos da família taquicina/substância P dentro do cérebro e dos intestinos dos mamíferos podem ser responsáveis pela existência aparente dos subgrupos de receptores para esses peptídeos (Vanden Broeck *et al.*, 1999). O limite final em mamíferos da família vasotocina mostra também 2 produtos concorrentes, vasopressina e ocitocina, cada uma tendo se desenvolvido para realizar funções separadas uma vez que são executadas por peptídeos únicos relacionados com a vasotocina em filos inferiores.

Organização por padrão anômico. Alguns sistemas peptídicos seguem organizações anômicas bem consistentes. Assim, a ocitocina dos peptídeos hipotalâmicos, vasopressina, pro-opiomelanocortina, hormônio liberador da gonadotropina e hormônio liberador do hormônio de crescimento todos tendem a ser sintetizados por agrupamentos de neurônios grandes únicos que desprendem axônios multirramificados para vários alvos distantes. Outros, tais como os sistemas que contêm somatostatina, colecistocina e encefalina podem apresentar muitas formas, com padrões que variam de conexões hierárquicas moderadamente longas a neurônios de circuito local de axônios curtos, amplamente distribuídos através do cérebro (ver Hökfelt *et al.*, 2000).

Organização por função. Como quase todos os peptídeos inicialmente foram identificados com base nos bioensaios, seus nomes refletem essas funções biologicamente analisadas (p. ex., hormônio liberador de tirotropina, polipeptídeo intestinal vasoativo), nomes que se tornam triviais se distribuições mais onipresentes e funções adicionais são descobertas. Hipoteticamente poderia haver algum papel integrativo geral para neurônios largamente separados (e outras células) que fazem o mesmo peptídeo. No entanto, uma visão mais parcimoniosa seria a de que cada peptídeo apresenta papéis únicos de mensageiros no nível celular e que esses são usados repetidamente em vias funcionalmente semelhantes dentro de sistemas grandes que diferem em suas funções gerais. A clonagem dos membros principais dos receptores de opiéides peptídicos revelaram conservação de seqüências inesperadas e inexplicadas com receptores para somatostatina, angiotensina e outros peptídeos (ver Uhl *et al.*, 1994).

Comparação com outros transmissores. Os peptídeos diferem em vários aspectos importantes da monoamina e dos transmissores de aminoácidos considerados anteriormente. A síntese de um peptídeo ocorre no retículo endoplasmático rugoso, onde o mRNA para o propeptídeo pode ser traduzido em uma seqüência de aminoácidos. O propeptídeo é clivado (processado) para a forma que é secretada à medida que vesículas secretoras são transportadas do citoplasma perinuclear para os terminais nervosos. Além disso, nenhum mecanismo ativo de recaptação para peptídeos foi descrito (mas ver Honor *et al.*, 1999, para possível exceção), o que aumenta a dependência dos terminais nervosos peptidérgicos nos locais distantes da síntese. Talvez mais importante, cadeias lineares de aminoácidos podem assumir conformações em seus receptores, tornando difícil definir as seqüências e suas relações estéricas que são críticas para a atividade.

Até recentemente, era difícil desenvolver agonistas ou antagonistas sintéticos não-peptídicos que fossem interagir com receptores específicos para peptídeos. No entanto, tais substâncias estão sendo desenvolvidas hoje (para receptores colecistocina CCK₁ e CCK₂, para receptores de neurotensinas e para receptores do hormônio liberador de corticotropina) e alguma (contra receptores da substância P NK-1) entraram em fase de experimentos clínicos (ver Rupniak e Kramer, 1999; Hökfelt *et al.*, 2000). A natureza também limitou o sucesso nessa área, já que se encontrou apenas uma planta alcalóide, a morfina, que age seletivamente nas sinapses peptidérgicas. Felizmente para os farmacologistas, a morfina foi descoberta antes das endorfinas, ou as moléculas rígidas capazes de agir nos receptores peptídicos poderiam ter sido consideradas impossíveis de se desenvolver.

Outras substâncias reguladoras. Além dessas famílias de neurotransmissores, outras substâncias endógenas também podem participar do fluxo regulador de sinais entre os neurônios, mas em seqüências de eventos que diferem de alguma forma dos conceitos convencionais da função dos neurotransmissores. Tais substâncias apresentam importância potencial significativa como fatores reguladores e como alvos para o futuro desenvolvimento de fármacos.

Purinas. Além de seus papéis como anabólitos bioquímicos essenciais, o monofosfato de adenosina, trifosfato de adenosina e a adenosina livre ganharam a atenção como moléculas de informações neuronais de sinaliza-

ção independentes por si só (ver Moreau e Huber, 1999; Williams *et al.*, 1999; Baraldi *et al.*, 2000). Duas grandes famílias de receptores purinérgicos foram caracterizadas. Aqueles na classe P1 são os GPCR, depois divididos em 4 subtipos (A₁-A₄) com base nas ações dos agonistas da adenosina; receptores de adenosina A₁ e A₂ são antagonizados por xantinas, enquanto receptores de adenosina A₃ e A₄ não são. Os receptores de adenosina A₁ foram associados à inibição da adenililciclase, à ativação de correntes K⁺, à ativação de fosfolipase C em algumas circunstâncias e à regulação do canal iônico, enquanto os receptores A₂ ativam a adenililciclase. A classe P2 dos receptores purina refere-se aos receptores para ATP e nucleotídeos trifosfato relacionados como UTP. O subtipo P2X do receptor é um canal iônico com acesso a ligando, enquanto o subtipo P2Y é uma GPCR. A adenosina pode agir pré-sinápticamente através do córtex e da formação do hipocampo para inibir a liberação de amina e transmissores de aminoácidos. As respostas reguladas por ATP foram ligadas farmacologicamente para uma variedade de funções supracelulares, incluindo ansiedade, AVC e epilepsia (Williams, 1995).

Mediadores difusíveis. Determinados agentes potentes mostrados como ativos em condições farmacológicas e inferidos como sendo reguladores fisiológicos em sistemas através do corpo tiveram seus papéis recentemente analisados dentro do sistema nervoso central.

O ácido araquidônico, normalmente estocado dentro da membrana celular como éster glicérico, pode ser liberado durante hidrólise fosfolipídica (através de vias envolvendo fosfolipases A₂, C e D). As fosfolipases são ativadas por uma variedade de receptores. O ácido araquidônico pode ser convertido para reguladores altamente reativos através de 3 vias enzimáticas principais (ver Cap. 26): ciclooxigenases (levando a *prostaglandinas* e *thromboxanos*), lipooxigenases (levando a *leucotrienos* e outros catabólitos transitórios do ácido eicosatetraenóico) e citocromo P450 (que é induzível embora expresso em baixos níveis no cérebro). Esses metabólitos do ácido araquidônico foram implicados como moduladores difusíveis no SNC, em particular para potencialização de longo prazo e outras formas de plasticidade (Mechoulam *et al.*, 1996; Piomelli *et al.*, 1998).

O óxido nítrico foi reconhecido como um importante regulador da mediação inflamatória e vascular por mais de uma década, mas chamou a atenção por causa de papéis no SNC após esforços bem-sucedidos para caracterizar sintetases de óxido nítrico cerebrais (SON; ver Snyder e Dawson, 1995). Estudos de clonagem molecular atualmente revelaram pelo menos 4 isoformas dessa enzima biossintética no cérebro, uma forma constitutiva presente em alguns neurônios, células endoteliais capilares e macrófagos, assim como formas induzíveis de enzima. A disponibilidade de ativadores potentes e inibidores de SON levou a relatos de envolvimento presuntivo do óxido nítrico em um fenômeno hospedeiro no cérebro, incluindo potencialização de longo prazo, ativação da guanililciclase, liberação e recaptação de neurotransmissor e aumento da neurotoxicidade mediada por glutamato (NMDA). Em seguida, a análise racional baseada nos mecanismos propostos de ação do ON através da ligação ao ferro no local ativo das enzimas-alvo levou à idéia de que o monóxido de carbono pode ser um regulador intercelular, difusível, lábil, gasoso, pelo menos na regulação da guanililciclase nos neurônios *in vitro*.

Citocinas. O termo *citocinas* abrange uma família diversa e grande de reguladores de polipeptídicos, produzidos em ampla escala através do corpo por células de origem embriológica diversa. Em geral, esses reguladores apresentam múltiplas funções atribuídas aos efeitos sob condições controladas *in vitro*. *In vivo*, sabe-se que os efeitos das citocinas também são regulados pelas condições impostas por outras citocinas, interagindo como uma rede com efeitos variáveis que levam a ações opostas, aditivas ou sinérgicas. Dentro das citocinas, fatores peptídicos produzidos pelos tecidos denominados *quimiocinas* servem para atrair células das linhagens inflamatórias e imunes nos espaços intersticiais. Essas citocinas especiais receberam muita atenção como reguladores potenciais na inflamação do sistema nervoso (como em estágios precoces da demência, após infecção com vírus de imunodeficiência humana; ver Asensio *et al.*, 1999; Mennicken *et al.*, 1999) e durante a recuperação de lesão traumática. Os fatores de atraso do crescimento e aumento do crescimento derivados gliais ou neuronais mais convencionais foram mencionados anteriormente. O fato de que, em certas condições fisiopatológicas, neurônios e astrócitos podem ser induzidos a expressar citocinas ou outros fatores de crescimento mascara a linha de divisão entre neurônios e glia.

AÇÕES DOS FÁRMACOS NO SNC

Especificidade e não-especificidade das ações dos fármacos no SNC. O efeito de um fármaco é considerado específico quando atinge um mecanismo molecular identificável único para células-alvo que portam receptores para aquele fármaco. De modo contrário, um fármaco é considerado inespecífico quando produz efeitos em muitas células-alvo diferentes e age por meio de mecanismos moleculares diversos. Tal distinção é frequentemente uma propriedade da relação de resposta à dose de fármaco e a célula ou mecanismos sob investigação (ver Cap. 3). Mesmo um fármaco que seja altamente específico quando testado em baixa concentração pode exibir ações inespecíficas em doses substancialmente mais altas. De modo contrário, mesmo os fármacos de ação geral podem não agir de forma igual em todos os níveis do SNC. Por exemplo, sedativos, hipnóticos e anestésicos gerais teriam utilidade bastante limitada se os neurônios centrais que controlam os sistemas cardiovascular e respiratório fossem mais sensíveis a suas ações. Fármacos com ações específicas podem exercer efeitos não-específicos se a dose e a via de administração produzirem altas concentrações no tecido.

Fármacos cujos mecanismos comumente parecem ser primariamente gerais ou não-específicos são classificados de acordo com a capacidade ou não de produzirem estimulação ou depressão comportamental. Fármacos com ação específica no SNC podem ser classificados mais definitivamente de acordo com seu local de ação ou utilidade terapêutica específica. Deve-se lembrar que a ausência de efeitos comportamentais patentes não exclui a existência de ações centrais importantes de determinado fármaco. Por exemplo, o impacto dos antagonistas colinérgicos muscarínicos no comportamento de animais normais pode ser sutil, mas esses agentes são usados extensamente no tratamento de distúrbios do movimento e doença de locomoção (ver Cap. 7).

Depressores gerais (não-específicos) do SNC. Esta categoria inclui os gases e vapores anestésicos, os álcoois alifáticos e alguns hipnótico-sedativos, agentes que partilham a capacidade de deprimir o tecido excitável em todos os níveis do SNC, levando a uma diminuição na quantidade de transmissor liberado pelo impulso do nervo, assim como a depressão geral da responsividade pós-sináptica e movimento iônico. Em concentrações subanestésicas, esses agentes (p. ex., etanol) podem exercer efeitos relativamente específicos em determinados grupos de neurônios, que podem ser responsáveis pelas diferenças em seus efeitos comportamentais, especialmente a propensão de causar dependência (Koob e Le Moal, 1997; Koob *et al.*, 1998; ver também Caps. 14, 17, 18 e 24).

Estimulantes gerais (não-específicos) do SNC. Os fármacos dessa categoria incluem o pentilenotetrazol e agentes relacionados capazes de excitação potente do SNC e as metilxantinas, que têm uma ação estimulante muito mais fraca. A estimulação pode ser alcançada por um de 2 mecanismos: (1) bloqueio da inibição ou (2) excitação neuronal direta (que pode envolver liberação do transmissor aumentada, ação do transmissor mais prolongada, labilização da membrana pós-sináptica ou redução do tempo de recuperação sináptica).

Fármacos que modificam seletivamente a função do SNC. Os agentes desse grupo podem causar depressão ou excitação. Em alguns casos, um fármaco pode produzir ambos os efeitos simultaneamente em diferentes sistemas. Alguns agentes dessa categoria apresentam pouco efeito no nível de excitabilidade nas doses usadas terapêuticamente. As classes principais desses fármacos do SNC incluem as seguintes: anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, analgésicos opiáceos e não-opiáceos, supressores do apetite, antieméticos, analgésicos-antipiréticos, certos estimulantes, antidepressivos, antimaníacos, antipsicóticos, sedativos e hipnóticos.

Embora a seletividade da ação possa ser marcante, um fármaco em geral atinge várias funções do SNC em graus variáveis. Quando apenas uma constelação de efeitos é desejada em uma situação terapêutica, os efeitos restantes do fármaco são considerados limitação da seletividade (p. ex., efeitos colaterais indesejáveis). A especificidade de ação de um fármaco é frequentemente superestimada, o que se deve em parte ao fato de que o fármaco é identificado com o efeito que está implicado no nome da classe.

Características gerais dos fármacos do SNC. Combinações de fármaco que agem centralmente costumam ser administradas com vantagem terapêutica (p. ex., um anticolinérgico e levodopa para doença de Parkinson). No entanto, outras combinações de fármacos podem ser deletérias por causa de aditivo potencialmente perigoso ou de efeitos mutuamente antagonistas.

O efeito de um fármaco no SNC é aditivo com o estado psicológico e com os efeitos de outros fármacos depressivos ou estimulantes. Por exemplo, anestésicos são menos efetivos em um indivíduo hiperexcitável que em um paciente normal; o contrário é verdadeiro com respeito aos efeitos de estimulantes. Em geral, os efeitos depressivos dos fármacos de todas as categorias são aditivos (p. ex., a combinação fatal de barbitúricos ou benzodiazepínicos com etanol), assim como os efeitos de estimulantes. Portanto, respiração deprimida por morfina é mais prejudicada por fármacos depressivos, enquanto fármacos estimulantes podem aumentar os efeitos excitatórios da morfina para produzir vômitos e convulsões.

O antagonismo entre depressivos e estimulantes é variável. Alguns exemplos de verdadeiro antagonismo farmacológico entre fármacos do SNC são conhecidos; p. ex., antagonistas opióides são muito seletivos no bloqueio dos efeitos dos analgésicos opióides. No entanto, o antagonismo exibido entre os dois fármacos do SNC em geral é de natureza fisiológica. Assim, um indivíduo que recebeu um fármaco não pode retornar inteiramente ao normal com outro.

Os efeitos seletivos de fármacos nos sistemas neurotransmissores podem ser aditivos ou competitivos, potencial de interação do fármaco que deve ser considerado sempre que tais fármacos forem administrados ao mesmo tempo. Para minimizar tais interações, um período sem fármaco pode ser necessário quando se modifica a terapia. É comum observar um efeito excitatório com baixas concentrações de certos fármacos depressivos devido à depressão dos sistemas inibitórios ou a um aumento transitório na liberação de transmissores excitatórios. Exemplos são o "estágio de excitação" durante a indução da anestesia geral e os efeitos "estimulantes" do álcool. A fase excitatória ocorre apenas com baixas concentrações do depressivo; depressão uniforme acontece com concentração crescente do fármaco. Os efeitos excitatórios podem ser minimizados, quando apropriado, com o tratamento prévio com um fármaco depressivo destituído de tais efeitos (p. ex., benzodiazepínicos em medicação pré-anestésica). A estimulação aguda excessiva do eixo cerebrospinal normalmente é acompanhada de depressão, em parte consequência de fadiga neuronal e exaustão dos estoques de transmissores. Depressão pós-ictal é aditiva com os efeitos de fármacos depressores. A depressão aguda induzida por fármaco em geral não é acompanhada de estimulação. No entanto, sedação ou depressão crônica induzida por fármaco pode ser acompanhada por hiperexcitabilidade prolongada na retirada abrupta da medicação (barbitúricos, álcool). Esse tipo de hiperexcitabilidade pode ser controlado efetivamente com outro ou com o mesmo fármaco depressivo (ver Caps. 17 e 18).

Organização das interações SNC-fármaco. As propriedades funcionais e estruturais dos neurônios promovem um meio de especificar os possíveis locais nos quais os fármacos poderiam interagir no SNC de forma específica ou geral (ver Fig. 12.1). Nesse esquema, fármacos que atingem o metabolismo da energia neuronal, integridade da membrana ou equilíbrio iônico transmembrana estariam em geral agindo nos compostos. Os fármacos que atingem os sistemas de transporte intracelular de via dupla (p. ex., colchicina), em geral, atuam de forma semelhante. Esses efeitos gerais ainda podem exibir relações tempo-resposta ou dose-resposta baseados, p. ex., em propriedades neuronais como taxa de disparo, dependência de descarga em estímulos externos ou marca-passos internos, fluxos iônicos de repouso ou comprimento do axônio. Em contraste, quando as ações do fármaco podem ser relacionadas com aspectos

específicos do metabolismo, da liberação ou função de um neurotransmissor, o local, a especificidade e o mecanismo de ação de um fármaco podem ser definidos por estudos sistemáticos das relações dose-resposta e tempo-resposta. A partir de tais dados, o evento neuronal persistente, rápido ou sensível pode ser identificado.

Ações dependentes de transmissor dos fármacos podem ser organizadas de forma conveniente em categorias pré-sinápticas ou pós-sinápticas. A categoria pré-sináptica inclui todos os eventos no pericário e no nervo terminal que regula a síntese do transmissor (incluindo a aquisição de substratos adequados e co-fatores), estoque, liberação, recaptção e catabolismo. Concentrações do transmissor podem ser reduzidas pelo bloqueio da síntese, estoque ou ambos. A quantidade de transmissor liberado por impulso é geralmente estável mas também pode ser regulada. A concentração efetiva do transmissor pode ser aumentada pela inibição de recaptção ou pelo bloqueio de enzimas catabólicas. O transmissor que é liberado na sinapse também pode exercer ações na terminação a partir da qual foi liberado através da interação com receptores nestes locais (denominados *autorreceptores*; ver anteriormente). A ativação dos autorreceptores pré-sinápticos pode retardar a taxa de descarga do transmissor e assim promover um mecanismo de *feedback* que controla a concentração de transmissor na fenda sináptica.

A categoria pós-sináptica inclui todos os eventos que acompanham a liberação do transmissor na vizinhança do receptor pós-sináptico em particular, os mecanismos moleculares pelos quais a ocupação do receptor pelo transmissor resulta em mudanças nas propriedades da membrana da célula pós-sináptica (desvios no potencial da membrana) assim como ações bioquímicas mais duradouras (mudanças nos nucleotídeos cíclicos intracelulares, atividade da proteinocinase e proteínas do substrato relacionadas). Os efeitos pós-sinápticos diretos dos fármacos geralmente requerem afinidade relativamente alta para os receptores ou resistência à degradação metabólica. Cada uma dessas ações pré-sinápticas ou pós-sinápticas é potencial e altamente específica, podendo ser prevista como restrita a um subgrupo quimicamente definido único de células do SNC.

Convergência, sinergismo e antagonismo resultantes de interações de transmissores. Um marco da neurofarmacologia moderna é a capacidade de clonar o receptor ou cDNA da subunidade do receptor e determinar suas propriedades pela expressão em células que normalmente não expressam o receptor da subunidade que está sendo estudada. A simplicidade dos modelos *in vitro* desse tipo pode desviar a atenção do fato de que, no SNC intacto, determinado neurotransmissor pode interagir simultaneamente com todas as várias isoformas de seu receptor nos neurônios que também estão sob a influência de múltiplas outras vias aferentes e seus transmissores. Assim, tentativas de prever as consequências terapêuticas ou comportamentais dos fármacos designados para evocar as ações restritas e precisas do receptor podem falhar devido a diferenças em condições normais quando comparadas com condições de doença e como consequência da complexidade das interações possíveis.

PERSPECTIVAS

Com a capacidade de clonar, sequenciar e expressar os genes que codificam as moléculas que fundamentam todo passo da neurotransmissão, uma nova era no desenvolvimento de fármaco está chegando. Tais estudos já permitiram a identificação de novos subtipos de receptores que não foram detectados ou foram definidos de forma ambígua pelas abordagens farmacológicas tradicionais. A velocidade de tal descoberta sem dúvida acelerará. A heterogeneidade promove uma oportunidade, em princípio, para maior seletividade farmacológica. A hibridização *in situ* facilita a localização sem ambigüidade da expressão de formas individuais de um receptor; a imunodeteção promove localização precisa do receptor; e a expres-

são do receptor em sistemas de células em cultura permite a caracterização de suas propriedades farmacológicas. O modelo molecular baseado na sequência primária de aminoácido de um receptor depois pode tornar possível definir a estrutura precisa do local de ligação do ligando e permitir a síntese de novos compostos feitos sob medida para esses locais, particularmente uma vez que a estrutura dos raios X de um receptor de neurotransmissor prototípico é obtida como guia. Estudos moleculares também facilitam o desenvolvimento de novos métodos para avaliar a importância de regulação do número do receptor e a natureza exata das interações proteína-proteína pelas quais os receptores ionotrópicos e GPCR transduzem seus efeitos.

Esforços futuros para fornecer explicações para mudanças neurológicas induzidas por fármacos sem dúvida continuarão a centrar-se nos transmissores sinápticos e seus mecanismos. Se as estimativas da complexidade do mRNA específico do cérebro são alguma indicação, muitos peptídeos transmissores mais precisam ser descobertos. À medida que mais transmissores, incluindo mais moléculas não-clássicas sinalizantes, são descobertos e seus sistemas neuronais são mapeados, novas células-alvo se tornarão disponíveis para o estudo de mecanismos comuns ou singulares de ação. Nesse sentido pode ser útil considerar 3 propriedades gerais pelas quais os circuitos neuronais podem ser descritos e empregá-los nos esforços para correlacionar as ações moleculares dos fármacos com seus efeitos com-

portamentais e neurológicos resultantes. Um domínio espacial descreve aquelas áreas do cérebro ou dos campos receptivos periféricos que alimentam sinais para determinada célula e as áreas para as quais aquela célula envia seus sinais. Um domínio temporal descreve a duração dos efeitos de uma célula em seus alvos. Um domínio funcional descreve os mecanismos moleculares pelos quais a célula influencia seus alvos. Dentro desses 3 domínios, os neurônios podem ser definidos em termos de seus transmissores, receptores e localização funcional, assim como nas categorias mais clássicas de sensorial, motor ou interneuronal. Todas essas propriedades devem ser guardadas na memória simultaneamente na tentativa de desenvolver explicações abrangentes dos efeitos crônicos e agudos dos fármacos.

Finalmente, dado o ritmo do presente trabalho, parece provável que as estratégias biológicas moleculares que já fomentaram a descoberta dos mecanismos moleculares, modelos e as novas porções mensageiras serão agora mais exploradas para avaliação de mudanças na expressão do gene com doença e com o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. A possibilidade de substituição dos neurônios disfuncionais ou perdidos pelo transplante no SNC de células-tronco gliais neuronais sugere previamente novas oportunidades não reconhecidas (ver Brustle *et al.*, 1999; McDonald *et al.*, 1999; McKay, 2000). Finalmente, o objetivo deve ser encontrar formas de diminuir vulnerabilidades transmissíveis geneticamente a distúrbios complexos do SNC.

BIBLIOGRAFIA

- Aloisi, F. The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1999**, 468:123-133.
- Andersson, P.-B., Perry, V.H., and Gordon, S. The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in CNS parenchyma differs from that in other body tissues. *Neuroscience*, **1992**, 48:169-186.
- Arntsen, A.P. Catecholamine mechanisms in age-related cognitive decline. *Neurobiol. Aging*, **1993**, 14:639-641.
- Asensio, V.C., Kincaid, C., and Campbell, I.L. Chemokines and the inflammatory response to viral infection in the central nervous system with a focus on lymphocytic choriomeningitis virus. *J. Neurovirol.*, **1999**, 5:65-75.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., and Cohen, J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol. Psychiatry*, **1999**, 46:1309-1320.
- Augustine, G.J., Burns, M.E., DeBello, W.M., Hilfiker, S., Morgan, J.R., Schweizer, F.E., Tokumaru, H., and Umayahara, K. Proteins involved in synaptic vesicle trafficking. *J. Physiol.*, **1999**, 520(pt.1):33-41.
- Bannon, A.W., Decker, M.W., Holladay, M.W., Curzon, P., Donnelly-Roberts, D., Puttfarcken, P.S., Bitner, R.S., Diaz, A., Dickenson, A.H., Porsolt, R.D., Williams, M., and Arneric, S.P. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science*, **1998**, 279:77-81.
- Barnard, E.A., Darlison, M.G., Fujita, N., Glencorse, T.A., Levitan, E.S., Reale, V., Schofield, P.R., Seeburg, P.H., Squire, M.D., and Stephenson, F.A. Molecular biology of the GABAA receptor. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1988**, 236:31-45.
- Billinton, A., Upton, N., and Bowery, N.G. GABA(B) receptor isoforms GBR1a and GBR1b, appear to be associated with pre- and post-synaptic elements respectively in rat and human cerebellum. *Br. J. Pharmacol.*, **1999**, 126:1387-1392.
- Blakely, R.D., De Felice, L.J., and Hartzell, H.C. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J. Exp. Biol.*, **1994**, 196:263-281.
- Bliss, T.V., and Collingridge, G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **1993**, 361:31-39.
- Blumcke, I., Wolf, H.K., Hof, P.R., Morrison, J.H., and Wiestler, O.D. Regional distribution of the AMPA glutamate receptor subunits GluR2(4) in human hippocampus. *Brain Res.*, **1995**, 682:239-244.
- Brauner-Osborne, H., and Krosgaard-Larsen, P. Functional pharmacology of cloned heterodimeric GABAB receptors expressed in mammalian cells. *Br. J. Pharmacol.*, **1999**, 128:1370-1374.
- Brown, E.S., Rush, A.J., and McEwen, B.S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, **1999**, 21:474-484.
- Brustle, O., Jones, K.N., Learish, R.D., Karra, K., Choudhary, K., Wiestler, O.D., Duncan, I.D., and McKay, R.D. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science*, **1999**, 285:754-756.
- Casaccia-Bonelli, P., Kong, H., and Chao, M.V. Neurotrophins: the biological paradox of survival factors eliciting apoptosis. *Cell Death Differ.*, **1998**, 5:357-364.
- Cork, R.J., Perrone, M.L., Bridges, D., Wandell, J., Scheiner, C.A., and Mize, R.R. A web-accessible digital atlas of the distribution of nitric oxide synthase in the mouse brain. *Prog. Brain Res.*, **1998**, 118:37-50.
- Costa, E., and Guidotti, A. Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions. *Life Sci.*, **1991**, 49:325-344.
- Cserr, H.F., and Bundgaard, M. Blood-brain interfaces in vertebrates: a comparative approach. *Am. J. Physiol.*, **1984**, 246:R277-R288.
- De Blas, A.L. Brain GABAA receptors studied with subunit-specific antibodies. *Mol. Neurobiol.*, **1996**, 12:55-71.
- Decker, M.W., Bannon, A.W., Curzon, P., Gunther, K.L., Brioni, J.D., Holladay, M.W., Lin, N.H., Li, Y., Daanen, J.F., Buccafusco, J.J., Prendergast, M.A., Jackson, W.J., and Arneric, S.P. ABT-089 [2-methyl-3-(2-(S)-pyrrolidinyl)methoxy]pyridine dihydrochloride: II. A novel cholinergic channel modulator with effects on cognitive performance in rats and monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 283:247-258.
- Derrick, B.E., and Martinez, J.L. Jr. Opioid receptor activation is one factor underlying the frequency dependence of mossy fiber LTP induction. *J. Neurosci.*, **1994**, 14:4359-4367.
- Doyle, D.A., Morais Cabral, J., Pfuetzner, R.A., Kuo, A., Gulbis, J.M., Cohen, S.L., Chait, B.T., and MacKinnon, R. The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science*, **1998**, 280:69-77.
- Dumont, Y., Jacques, D., Bouchard, P., and Quirion, R. Species differences in the expression and distribution of the neuropeptide Y Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors in rodents, guinea pig, and primates brains. *J. Comp. Neurol.*, **1998**, 402:372-384.
- Emerich, D.F., Snodgrass, P., Pink, M., Bloom, F., and Bartus, R.T. Central analgesic actions of loperamide following transient permeation of the blood brain barrier with Cereport (RMP-7). *Brain Res.*, **1998**, 801:259-266.
- Fairman, W.A., and Amara, S.G. Functional diversity of excitatory amino acid transporters: ion channel and transport modes. *Am. J. Physiol.*, **1999**, 277:F481-F486.

- Farber, N.B., Newcomer, J.W., and Olney, J.W. The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease. *Prog. Brain Res.*, **1998**, 116:421-437.
- Gally, J.A., Montague, P.R., Reeke, G.N. Jr., and Edelman, G.M. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990**, 87:3547-3551.
- Grenningloh, G., Rienitz, A., Schmitt, B., Methfessel, C., Zensen, M., Beyreuther, K., Gundelfinger, E.D., and Betz, H. The strychnine-binding subunit of the glycine receptor shows homology with nicotinic acetylcholine receptors. *Nature*, **1987**, 328:215-220.
- Grifa, A., Totaro, A., Rommens, J.M., Carella, M., Roetto, A., Borgato, L., Zelante, L., and Gasparini, P. GABA (gamma-aminobutyric acid) neurotransmission: identification and fine mapping of the human GABAB receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998**, 250:240-245.
- Guillemin, R., Zeytin, F., Ling, N., Bohlen, P., Esch, F., Brazeau, P., Bloch, B., and Wehrenberg, W.B. Growth hormone-releasing factor: chemistry and physiology. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1984**, 175:407-413.
- Hökfelt, T., Johansson, O., Fuxe, K., Goldstein, M., and Park, D. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron systems in the rat brain. I. Tyrosine hydroxylase in the mesencephalon. *Med. Biol.*, **1976**, 54:427-453.
- Hökfelt, T., Johansson, O., Fuxe, K., Goldstein, M., and Park, D. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron systems in the rat brain. II. Tyrosine hydroxylase in the telencephalon. *Med. Biol.*, **1977**, 55:21-40.
- Honor, P., Menning, P.M., Rogers, S.D., Nichols, M.L., Basbaum, A.I., Besson, J.M., and Mantyh, P.W. Spinal substance P receptor expression and internalization in acute, short-term, and long-term inflammatory pain states. *J. Neurosci.*, **1999**, 19:7670-7678.
- Hoyer, D., and Martin, G.R. Classification and nomenclature of 5-HT receptors: a comment on current issues. *Behav. Brain Res.*, **1996**, 73:263-268.
- Humpel, C., Ebendal, T., and Olson, L. Microdialysis: a way to study in vivo release of neurotrophic bioactivity: a critical summary. *J. Mol. Med.*, **1996**, 74:523-526.
- Jardemark, K., Farre, C., Jacobson, I., Zare, R.N., and Orwar, O. Screening of receptor antagonists using agonist-activated patch clamp detection in chemical separations. *Anal. Chem.*, **1998**, 70:2468-2474.
- Jin, W., and Chavkin, C. Mu opioids enhance mossy fiber synaptic transmission indirectly by reducing GABAB receptor activation. *Brain Res.*, **1999**, 821:286-293.
- Jones, E.G. Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience*, **1998**, 85:331-345.
- Kandel, E.R., and O'Dell, T.J. Are adult learning mechanisms also used for development? *Science*, **1992**, 258:243-245.
- Koob, G.F., Sanna, P.P., and Bloom, F.E. Neuroscience of addiction. *Neuron*, **1998**, 21:467-476.
- Krapivinsky, G., Gordon, E.A., Wickman, K., Velimirovic, B., Krapivinsky, L., and Clapham, D.E. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K(+) channel proteins. *Nature*, **1995**, 374:135-141.
- Lee, J.M., Zipfel, G.J., and Choi, D.W. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature*, **1999**, 399:A7-A14.
- LeMay, D.R., Kittaka, M., Gordon, E.M., Gray, B., Stins, M.F., McComb, J.G., Jovanovic, S., Tabrizi, P., Weiss, M.H., Bartus, R., Anderson, W.F., and Zloko-
vic, B.V. Intravenous RMP-7 increases delivery of ganciclovir into rat brain tumors and enhances the effects of herpes simplex virus thymidine kinase gene therapy. *Hum. Gene Ther.*, **1998**, 9:989-995.
- Magistretti, P.J., Cardinaux, J.R., and Martin, J.L. VIP and PACAP in the CNS: regulators of glial energy metabolism and modulators of glutamatergic signaling. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1998**, 865:213-225.
- Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. Long-term potentiation—a decade of progress? *Science*, **1999**, 285:1870-1874.
- Malosio, M.L., Marquize-Pouey, B., Kuhse, J., and Betz, H. Widespread expression of glycine receptor subunit mRNAs in the adult and developing rat brain. *EMBO J.*, **1991**, 10:2401-2409.
- McDonald, J.W., Liu, X.Z., Qu, Y., Liu, S., Mickey, S.K., Turetsky, D., Gottlieb, D.I., and Choi, D.W. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat. Med.*, **1999**, 5:1410-1412.
- McKay, R. Stem cells and the cellular organization of the brain. *J. Neurosci. Res.*, **2000**, 59:298-300.
- Mechoulam, R., Ben Shabat, S., Hanus, L., Friede, E., Vogel, Z., Bayewitch, M., and Sulcova, A.E. Endogenous cannabinoid ligands—chemical and biological studies. *J. Lipid Mediat. Cell Signal.*, **1996**, 14:45-49.
- Neyroz, P., Desdouis, F., Benfenati, F., Knutson, J.R., Greengard, P., and Girault, J.A. Study of the conformation of DARPP-32, a dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, by fluorescence spectroscopy. *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268:24022-24031.
- Olney, J.W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, **1969**, 164:719-721.
- Olney, J.W., Newcomer, J.W., and Farber, N.B. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, **1999**, 33:523-533.
- Olsen, R.W., McCabe, R.T., and Wamsley, J.K. GABAA receptor subtypes: autoradiographic comparison of GABA, benzodiazepine, and convulsant binding sites in the rat central nervous system. *J. Chem. Neuroanat.*, **1990**, 3:59-76.
- Park, K.H., and Cho, Y.D. Purification of monomeric agmatine iminohydrolase from soybean. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1991**, 174:32-36.
- Piomelli, D., Beltramo, M., Giuffrida, A., and Stella, N. Endogenous cannabinoid signaling. *Neurobiol. Dis.*, **1998**, 5:462-473.
- Redrobe, J.P., Dumont, Y., St-Pierre, J.A., and Quirion, R. Multiple receptors for neuropeptide Y in the hippocampus: putative roles in seizures and cognition. *Brain Res.*, **1999**, 848:153-166.
- Reinscheid, R.K., Nothacker, H.P., Bourson, A., Ardati, A., Henningsen, R.A., Bunzow, J.R., Grandy, D.K., Langen, H., Monsma, F.J. Jr., and Civelli, O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*, **1995**, 270:792-794.
- Rogers, S.W., Andrews, P.I., Gahring, L.C., Whisenand, T., Cauley, K., Crain, B., Hughes, T.E., Heinemann, S.F., and McNamara, J.O. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*, **1994**, 265:648-651.
- Schnell, L., Fearn, S., Klassen, H., Schwab, M.E., and Perry, V.H. Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *Eur. J. Neurosci.*, **1999**, 11:3648-3658.
- Sofroniew, M.V., Cooper, J.D., Svendsen, C.N., Crossman, P., Ip, N.Y., Lindsay, R.M., Zafra, F., and Lindholm, D. Atrophy but not death of adult septal cholinergic neurons after ablation of target capacity to produce mRNAs for NGF, BDNF, and NT3. *J. Neurosci.*, **1993**, 13:5263-5276.
- Song, H.J., and Poo, M.M. Signal transduction underlying growth cone guidance by diffusible factors. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **1999**, 9:355-363.
- Squire, L.R. Memory systems. *C. R. Acad. Sci. III*, **1998**, 321:153-156.
- Strange, K. Maintenance of cell volume in the central nervous system. *Pediatr. Nephrol.*, **1993**, 7:689-697.
- Swanson, L.W. The neuroanatomy revolution of the 1970s and the hypothalamus. *Brain Res. Bull.*, **1999**, 50:397.
- Traynelis, S.F., Hartley, M., and Heinemann, S.F. Control of proton sensitivity of the NMDA receptor by RNA splicing and polyamines. *Science*, **1995**, 268:873-876.
- Tzounopoulos, T., Janz, R., Sudhof, T.C., Nicoll R.A., and Malenka, R.C. A role for cAMP in long-term depression at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron*, **1998**, 21:837-845.
- Usher, M., Cohen, J.D., Servan-Schreiber, D., Rajkowski, J., and Aston-Jones, G. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*, **1999**, 283:549-554.
- Wang, Z., and McCormick, D.A. Control of firing mode of corticotectal and corticopontine layer V burst-generating neurons by norepinephrine, acetylcholine, and 1S,3R-ACPD. *J. Neurosci.*, **1993**, 13:2199-2216.
- Yang, T.T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F.E., Ramachandran, V.S., and Cobb, S. Sensory maps in the human brain. *Nature*, **1994**, 368:592-593.
- Zipfel, G.J., Lee, J.M., and Choi, D.W. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, 341:1543-1544.

MONOGRAFÍAS E ARTIGOS

- Aghajanian, G.K., and Marek, G.J. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, **1999**, 21:16S-23S.
- Akil, H., Owens, C., Gutstein, H., Taylor, L., Curran, E., and Watson, S. Endogenous opioids: overview and current issues. *Drug Alcohol Depend.*, **1998**, 51:127-140.
- Amara, S.G., and Sonders, M.S. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend.*, **1998**, 51:87-96.
- Baraldi, P.G., Cacciari, B., Romagnoli, R., Merighi, S., Varani, K., Borea, P.A., and Spalluto, G. A(3) adenosine receptor ligands: history and perspectives. *Med. Res. Rev.*, **2000**, 20:103-128.
- Baulieu, E.E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*, **1998**, 23:963-987.
- Black, I.B. Trophic regulation of synaptic plasticity. *J. Neurobiol.*, **1999**, 41:108-118.
- Bloom, F.E. Neurotransmission and the central nervous system. In, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. (Hardman, J.G., and Limbird, L.E., eds.) New York, McGraw-Hill, **1996**, pp. 267-293.
- Bodian, D. Neuron junctions: a revolutionary decade. *Anat. Rec.*, **1972**, 174:73-82.
- Borges, K., and Dingledine, R. AMPA receptors: molecular and functional diversity. *Prog. Brain Res.*, **1998**, 116:153-170.
- Bothwell, M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1995**, 18:223-253.
- Bourne, H.R., and Nicoll, R. Molecular machines integrate coincident synaptic signals. *Cell*, **1993**, 72(suppl.):65-75.
- Bylund, D.B. Subtypes of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors. *FASEB J.*, **1992**, 6:832-839.
- Catterall, W.A. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Trends Neurosci.*, **1993**, 16:500-506.
- Catterall, W.A. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science*, **1988**, 242:50-61.
- Chao, M., Casaccia-Bonnel, P., Carter, B., Chittka, A., Kong, H., and Yoon, S.O. Neurotrophin receptors: mediators of life and death. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **1998**, 26:295-301.
- Cherniak, C. The bounded brain: toward quantitative neuroanatomy. *J. Cogn. Neurosci.*, **1990**, 2:58-68.
- Choi, D.W., and Koh, J.Y. Zinc and brain injury. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1998**, 21:347-375.
- Civelli, O. Molecular biology of the dopamine receptor subtypes. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 155-162.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E., and Roth, R.H., eds. *The Biochemical Basis of Neuropsychopharmacology*. New York, Oxford University Press, **1996**.
- Cotman, C.W., Kahle, J.S., Miller, S., Ulas, J., and Bridges, R.J. Excitatory amino acid neurotransmission. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 75-86.
- Dale, H.H. Pharmacology and nerve endings. *Proc. R. Soc. Med.*, **1935**, 28:319-332.
- Darlison, M.G., and Richter, D. Multiple genes for neuropeptides and their receptors: co-evolution and physiology. *Trends Neurosci.*, **1999**, 22:81-88.
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., and Traynelis, S.F. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.*, **1999**, 51:7-61.
- Eccles, J.C. *The Physiology of Synapses*. New York, Academic Press, **1964**.
- Edwards, F.A., and Robertson, S.J. The function of A2 adenosine receptors in the mammalian brain: evidence for inhibition vs. enhancement of voltage gated calcium channels and neurotransmitter release. *Prog. Brain Res.*, **1999**, 120:265-273.
- Florey, E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. *Fed. Proc.*, **1967**, 26:1164-1176.
- Foote, S.L. The primate locus coeruleus: the chemical neuroanatomy of the nucleus, its efferent projections, and its target receptors. In, *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 13. (Bloom, F.E., Björklund, A., and Hökfelt, T., eds.) Amsterdam, Elsevier, **1997**, pp. 187-215.
- Foote, S.L., and Aston-Jones, G. Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 335-346.
- Gage, F.H. Mammalian neural stem cells. *Science*, **2000**, 287:1433-1438.
- Geppert, M., and Südhof, T.C. RAB3 and synaptotagmin: The yin and yang of synaptic membrane fusion. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1998**, 21:75-95.
- Gingrich, J.A., and Caron, M.G. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1993**, 16:299-321.
- González-Scarano, E., and Baltuch, G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1999**, 22:219-240.
- Grandy, D.K., and Civelli, O. G-protein-coupled receptors: the new dopamine receptor subtypes. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **1992**, 2:275-281.
- Granhölm, A.C., Albeck, D., Backman, C., Curtis, M., Ebendal, T., Friden, P., Henry, M., Hoffer, B., Kordower, J., Rose, G.M., Soderstrom, S., and Bartus, R.T. A non-invasive system for delivering neural growth factors across the blood-brain barrier: a review. *Rev. Neurosci.*, **1998**, 9:31-55.
- Greengard, P., Allen, P.B., and Nairn, A.C. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron*, **1999**, 23:435-447.
- Gudermann, T., Schöneberg, T., and Schultz, G. Functional and structural complexity of signal transduction via G-protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1997**, 20:399-427.
- Herrling, P., ed. *Excitatory Amino Acids: Clinical Results with Antagonists*. San Diego, CA, Academic Press, **1997**.
- Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, D., Sergeyev, V., Ubink, R., and Diez, M. Neuropeptides—an overview. *Neuropharmacology*, **2000**, 39:1337-1356.
- Hökfelt, T., Castel, M.-N., Morino, P., Zhang, X., and Dagerlind, A. General overview of neuropeptides. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**.
- Hollmann, M., and Heinemann, S. Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1994**, 17:31-108.
- Jan, L.Y., Jan, Y.N. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1997**, 20:91-123.
- Jones, E.G. Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, **2000**, 23:1-37.
- Kandel, E.R. A new intellectual framework for psychiatry. *Am. J. Psychiatry*, **1998**, 155:457-469.
- Kelly, J.S., and Beart, P.M. Amino acid receptors in CNS. II. GABA in supraspinal regions. In, *Handbook of Psychopharmacology*. Vol. 4. (Iversen L.L., Iversen, S.D., and Snyder, S.H., eds.) New York, Raven Press, **1975**, pp. 129-209.
- Koob, G.F., and Le Moal, M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, **1997**, 278:52-58.
- Lewis, D.A. Dopamine systems in the primate brain. In, *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 13. (Bloom, F.E., Björklund, A., and Hökfelt, T. eds.) Amsterdam, Elsevier, **1997**, pp. 263-375.
- Liu, Y., and Edwards, R.H. The role of vesicular transport proteins in synaptic transmission and neural degeneration. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1997**, 20:125-156.
- MacDonald, E., Kobilka, B., and Scheinin, M. Gene targeting—homing in on α_2 -adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1997**, 18:211-219.
- Macdonald, R.L., and Olsen, R.W. GABAA receptor channels. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1994**, 17:569-602.
- Macdonald, R.L., Twyman, R.E., Ryan-Jastrow, T., and Angelotti, T.P. Regulation of GABAA receptor channels by anticonvulsant and convulsant drugs and by phosphorylation. *Epilepsy Res. Suppl.*, **1992**, 9:265-277.
- McKay, S.E., Purcell, A.L., and Carew, T.J. Regulation of synaptic function by neurotrophic factors in vertebrates and invertebrates: implications for development and learning. *Learn. Mem.*, **1999**, 6:193-215.
- Magistretti, P.J., Pellerin, L., and Martin, J.-L. Brain energy metabolism: an integrated cellular perspective. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**.
- Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. Long-term depression with a flash. *Nat. Neurosci.*, **1998**, 1:89-90.
- Mennicken, F., Maki, R., de Souza, E.B., and Quirion, R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1999**, 20:73-78.
- Merry, D.E., and Korsmeyer, S.J. Bcl-2 gene family in the nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1997**, 20:245-267.
- Mesulam, M.-M. Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia and thalamus of the human brain. In, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 135-146.
- Middleton, F.A., and Strick, P.L. The cerebellum: an overview. *Trends Neurosci.*, **1998**, 21:367-369.
- Moreau, J.L., and Huber, G. Central adenosine A(2A) receptors: an overview. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **1999**, 31:65-82.

- Morris, J.F., Budd, T.C., Epton, M.J., Ma, D., Pow, D.V., and Wang, H. Functions of the perikaryon and dendrites in magnocellular vasopressin-secreting neurons: new insights from ultrastructural studies. *Prog. Brain Res.*, **1998**, *119*:21-30.
- Morrison, J.H., and Hof, P.R. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, **1997**, *278*:412-419.
- Mountcastle, V.B. The columnar organization of the neocortex. *Brain*, **1997**, *120*:701-722.
- Murphy, D.L., Wichems, C., Li, Q., and Heils, A. Molecular manipulations as tools for enhancing our understanding of 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1999**, *20*:246-252.
- Nelson, T.J., Gusev, P.A., and Alkon, D.L. Identification of ion channel regulating proteins by patch-clamp analysis. *Methods Enzymol.*, **1998**, *293*:194-201.
- Nicoll, R.A., Malenka, R.C., and Kauer, J.A. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol. Rev.*, **1990**, *70*:513-565.
- Parsons, L.H., and Justice, J.B. Jr. Quantitative approaches to in vivo brain microdialysis. *Crit. Rev. Neurobiol.*, **1994**, *8*:189-220.
- Raber, J., Sorg, O., Horn, T.F., Yu, N., Koob, G.F., Campbell, I.L., and Bloom, F.E. Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **1998**, *26*:320-326.
- Rubin, L.L., and Staddon, J.M. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu. Rev. Neurosci.*, **1999**, *22*:11-28.
- Rupniak, N.M., and Kramer, M.S. Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P (NK1) receptor antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1999**, *20*:485-490.
- Schwartz, J.C., Diaz, J., Bordet, R., Griffon, N., Perachon, S., Pilon, C., Ridray, S., and Sokoloff, P. Functional implications of multiple dopamine receptor subtypes: the D1/D3 receptor coexistence. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **1998**, *26*:236-242.
- Schwartz, J.-C., Arrang, J.-M., Garbarg, M., and Traiffort, E. Histamine. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 397-406.
- Seeburg, P.H. The TINS/TIPS Lecture. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends Neurosci.*, **1993**, *16*:359-365.
- Seeburg, P.H., Wisden, W., Verdoorn, T.A., Pritchett, D.B., Werner, P., Herb, A., Luddens, H., Sprengel, R., and Sakmann, B. The GABA_A receptor family: molecular and functional diversity. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **1990**, *55*:29-40.
- Shepherd, G.M., ed. *The Synaptic Organization of the Brain*, 4th ed. New York, Oxford University Press, **1998**.
- Snyder, S.H., and Dawson, T.M. Nitric oxide and related substances as neural messengers. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**, pp. 609-618.
- Sokoloff, P., and Schwartz, J.C. Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1995**, *16*:270-275.
- Spriggs, M.K. Shared resources between the neural and immune systems: semaphorins join the ranks. *Curr. Opin. Immunol.*, **1999**, *11*:387-391.
- Steinbusch, H., and Mulder, A.H. Serotonin-immunoreactive neurons and their projections in the CNS. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 3. (Björklund, A., Hökfelt, T., and Kuhar, M., eds.) Amsterdam, Elsevier, **1984**, pp. 101-125.
- Tang, W.J., and Gilman, A.G. Adenylyl cyclases. *Cell*, **1992**, *70*:869-872.
- Tononi, G., and Edelman, G.M. Consciousness and complexity. *Science*, **1998**, *281*:1846-1851.
- Uhl, G.R., Childers, S., and Pasternak, G. An opiate receptor gene family reunion. *Trends Neurosci.*, **1994**, *17*:89-93.
- Vanden Broeck, J., Torfs, H., Poels, J., Van Poyer, W., Swinnen, E., Ferket, K., and De Loof, A. Tachykinin-like peptides and their receptors. A review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1999**, *897*:374-387.
- Williams, M. Purinoceptors in central nervous system function: targets for therapeutic intervention. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. (Bloom, F.E., and Kupfer, D.J., eds.) New York, Raven Press, **1995**.
- Williams, M., Kowaluk, E.A., and Arneric, S.P. Emerging molecular approaches to pain therapy. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*:1481-1500.

HISTÓRIA DA ANESTESIA CLÍNICA

A história da anestesia clínica remonta ao século XVIII, quando o médico britânico James Watson descobriu que a administração de éter por via inalatória produzia uma perda temporária da consciência. Esta descoberta foi seguida por outros pesquisadores, como o francês Joseph Priestley, que demonstrou que o óxido nitroso também tinha efeitos anestésicos. No entanto, foi o trabalho de Crawford Long, um médico americano, que marcou o início da anestesia moderna. Long observou que a aplicação tópica de éter sobre feridas causava uma perda temporária da sensibilidade à dor. Esta observação levou-o a tentar a anestesia por via inalatória, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em 1842.

Apesar do sucesso de Long, a anestesia por via inalatória não se tornou imediatamente popular. Foi William T. G. Morton, um médico americano, que demonstrou publicamente a eficácia da anestesia por via inalatória em 1846. Morton utilizou éter para anestetizar um paciente durante uma operação cirúrgica, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em um ambiente hospitalar. Este sucesso levou a uma rápida adoção da anestesia por via inalatória em todo o mundo. No entanto, o uso de éter como anestésico apresentava alguns problemas, como a sua alta inflamabilidade e o facto de ser muito irritante para a pele e as vias respiratórias. Além disso, a recuperação após a anestesia com éter podia ser lenta e acompanhada de náuseas e vômitos.

Em 1846, o químico britânico James Watson descobriu que a administração de éter por via inalatória produzia uma perda temporária da consciência. Esta descoberta foi seguida por outros pesquisadores, como o francês Joseph Priestley, que demonstrou que o óxido nitroso também tinha efeitos anestésicos. No entanto, foi o trabalho de Crawford Long, um médico americano, que marcou o início da anestesia moderna. Long observou que a aplicação tópica de éter sobre feridas causava uma perda temporária da sensibilidade à dor. Esta observação levou-o a tentar a anestesia por via inalatória, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em 1842. Apesar do sucesso de Long, a anestesia por via inalatória não se tornou imediatamente popular. Foi William T. G. Morton, um médico americano, que demonstrou publicamente a eficácia da anestesia por via inalatória em 1846. Morton utilizou éter para anestetizar um paciente durante uma operação cirúrgica, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em um ambiente hospitalar. Este sucesso levou a uma rápida adoção da anestesia por via inalatória em todo o mundo. No entanto, o uso de éter como anestésico apresentava alguns problemas, como a sua alta inflamabilidade e o facto de ser muito irritante para a pele e as vias respiratórias. Além disso, a recuperação após a anestesia com éter podia ser lenta e acompanhada de náuseas e vômitos.

William T. G. Morton, um médico americano, demonstrou publicamente a eficácia da anestesia por via inalatória em 1846. Morton utilizou éter para anestetizar um paciente durante uma operação cirúrgica, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em um ambiente hospitalar. Este sucesso levou a uma rápida adoção da anestesia por via inalatória em todo o mundo. No entanto, o uso de éter como anestésico apresentava alguns problemas, como a sua alta inflamabilidade e o facto de ser muito irritante para a pele e as vias respiratórias. Além disso, a recuperação após a anestesia com éter podia ser lenta e acompanhada de náuseas e vômitos.

A anestesia por via inalatória não se tornou imediatamente popular. Foi William T. G. Morton, um médico americano, que demonstrou publicamente a eficácia da anestesia por via inalatória em 1846. Morton utilizou éter para anestetizar um paciente durante uma operação cirúrgica, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em um ambiente hospitalar. Este sucesso levou a uma rápida adoção da anestesia por via inalatória em todo o mundo. No entanto, o uso de éter como anestésico apresentava alguns problemas, como a sua alta inflamabilidade e o facto de ser muito irritante para a pele e as vias respiratórias. Além disso, a recuperação após a anestesia com éter podia ser lenta e acompanhada de náuseas e vômitos. Em 1846, o químico britânico James Watson descobriu que a administração de éter por via inalatória produzia uma perda temporária da consciência. Esta descoberta foi seguida por outros pesquisadores, como o francês Joseph Priestley, que demonstrou que o óxido nitroso também tinha efeitos anestésicos. No entanto, foi o trabalho de Crawford Long, um médico americano, que marcou o início da anestesia moderna. Long observou que a aplicação tópica de éter sobre feridas causava uma perda temporária da sensibilidade à dor. Esta observação levou-o a tentar a anestesia por via inalatória, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em 1842. Apesar do sucesso de Long, a anestesia por via inalatória não se tornou imediatamente popular. Foi William T. G. Morton, um médico americano, que demonstrou publicamente a eficácia da anestesia por via inalatória em 1846. Morton utilizou éter para anestetizar um paciente durante uma operação cirúrgica, o que resultou no primeiro caso bem-sucedido de anestesia geral em um ambiente hospitalar. Este sucesso levou a uma rápida adoção da anestesia por via inalatória em todo o mundo. No entanto, o uso de éter como anestésico apresentava alguns problemas, como a sua alta inflamabilidade e o facto de ser muito irritante para a pele e as vias respiratórias. Além disso, a recuperação após a anestesia com éter podia ser lenta e acompanhada de náuseas e vômitos.

HISTÓRIA E PRINCÍPIOS DA ANESTESIOLOGIA

Charles Beattie

Antes de 1846, tentativas de oferecer conforto durante procedimentos operatórios foram minimamente eficientes e o desenvolvimento da cirurgia foi necessariamente limitado. A demonstração pública de William T.G. Morton do éter naquele ano revolucionou os cuidados médicos em todo o mundo. A evolução da anestesiologia como especialidade médica facilitou o sucesso de procedimentos cirúrgicos complexos modernos. Além do entorpecimento da consciência e da criação de um campo cirúrgico imóvel, a anestesiologia aplica princípios de fisiologia, fisiopatologia e farmacologia para avaliar e reduzir o risco cirúrgico, manter a homeostase, atenuar a resposta ao estresse cirúrgico e proporcionar analgesia. Neste capítulo, exploramos as características proeminentes dos períodos pré-operatório, perioperatório e pós-operatório, salientando descobertas recentes que incluem a especificidade do receptor anestésico, a identificação dos correlatos neurais da consciência e nova tecnologia para avaliar os níveis de consciência.

HISTÓRIA DA ANESTESIA CIRÚRGICA

Anestesia antes de 1846. Os procedimentos cirúrgicos eram incomuns antes de 1846. A compreensão da fisiopatologia da doença e do fundamento lógico para seu tratamento por meio de cirurgia era rudimentar. A técnica asséptica e a prevenção da infecção da ferida eram quase desconhecidas. Além disso, a falta de anestesia satisfatória foi um grande obstáculo. Devido a todos esses fatores, poucas operações foram tentadas e a mortalidade era frequente. Tipicamente, a cirurgia era de natureza emergencial — p. ex., amputação de um membro devido a fratura aberta ou drenagem de um abscesso. A dissecação minuciosa e a técnica aprimorada não eram possíveis em pacientes cujo alívio da dor era inadequado.

Alguns meios de tentar aliviar a dor cirúrgica estavam disponíveis e, na verdade, haviam sido utilizados desde os tempos antigos. Drogas como o álcool, haxixe e derivados do ópio, tomadas via oral, forneciam consolo. Métodos físicos para a produção de analgesia, como enrolar um membro com gelo ou torná-lo isquêmico com um torniquete, eram ocasionalmente usados. A inconsciência induzida por um golpe na cabeça ou estrangulamento realmente forneciam alívio para a dor, embora fossem de custo alto. No entanto, o método mais comumente usado para se conseguir um campo cirúrgico relativamente imóvel era a simples coibição do paciente pela força. Não admira que a cirurgia era buscada como último recurso.

Embora as propriedades analgésicas tanto do óxido nitroso como do éter dietílico fossem conhecidas de alguns poucos durante anos, os agentes não eram usados para fins médicos. O óxido nitroso foi sintetizado por Priestley em 1776 e tanto ele como Humphry Davy comentavam sobre suas propriedades anestésicas 20 anos mais tarde (Faulconer e Keys, 1965). Davy de fato sugeriu que "...ele pode provavelmente ser usado com vantagens durante operações cirúrgicas nas quais nenhuma grande efusão de sangue ocorrer". Outros 20 anos se passaram antes de Michael Faraday escrever que a inalação do éter dietílico produziu efeitos semelhantes àqueles do óxido nitroso. No entanto, exceto pela inalação em exhibições de carnaval ou para produzir "altos" na "euforia por éter", essas substâncias não foram usadas em seres humanos até a metade do século XIX.

Greene (1971) apresentou uma análise das razões para a introdução da anestesia na década de 1840. A época era então correta, já que a preocupação com o bem-estar do outro, uma atitude humanitária, era mais prevalente que no século anterior. "Enquanto as bruxas estivessem sendo queimadas em Salem, a anestesia não poderia ser descoberta a 20 milhas, em Boston." Enquanto a preocupação humanitária estendia-se para o alívio da dor, a química e a medicina haviam avançado simultaneamente a tal ponto que uma droga quimicamente pura poderia ser preparada e depois usada com algum grau de segurança. Havia, também, o crescimento de um espírito inquisitivo — uma busca pela melhoria da condição humana.

Demonstração pública da anestesia com éter. Os dentistas foram instrumentais na introdução tanto do éter dietílico quanto do óxido nitroso. Eles, mais que os médicos, estavam em contato diário com pessoas que se queixavam de dor; frequentemente, como subproduto de seu trabalho, provocavam a dor. Foi em um show que Horace Wells, um dentista, notou que um dos participantes, enquanto sob a influência do óxido nitroso, se machucou mas não sentiu dor. No outro dia, Wells, enquanto inalava o óxido nitroso, teve um de seus dentes extraídos, sem dor, por um colega. Pouco tempo depois, em 1845, Wells tentou demonstrar sua descoberta no Hospital Geral de Massachusetts, em Boston. Infelizmente o paciente gritou durante a operação e a demonstração foi considerada um fracasso.

William T.G. Morton, um dentista em Boston (e estudante de medicina), estava familiarizado com o uso do óxido nitroso por causa de uma associação prévia com Horace Wells. Morton aprendeu sobre os efeitos anestésicos do éter, pensou de forma mais promissora e praticou em animais e depois em si próprio. Finalmente, pediu permissão para demonstrar seu uso publicamente como um anestésico cirúrgico.

A história dessa demonstração clássica em 1846 foi recontada inúmeras vezes. O centro cirúrgico ("morada do éter") no Hospital Geral de Massachusetts ficou como um memorial à primeira demonstração pública da anestesia cirúrgica. Na galeria dessa sala reuniram-se espectadores céticos, pois espalhou-se a notícia de que um estudante do segundo ano de medicina havia desenvolvido um método que eliminava a dor cirúrgica. O paciente, Gilbert Abbott, foi levado para a sala e o Dr. Warren, o cirurgião, esperou em roupas formais comuns. As roupas cirúrgicas, máscaras, luvas, assepsia cirúrgica e a origem bacteriana da infecção eram totalmente desconhecidas na época. Todos estavam preparados e esperando, incluindo os homens fortes para segurarem o paciente em luta, mas Morton não apareceu. Quinze minutos se passaram, e o cirurgião, ficando impaciente, pegou seu bisturi e voltando-se para a galeria disse: "como o Dr. Morton não chegou, presumo que esteja ocupado com outra coisa". Enquanto a audiência sorria e o paciente encolhiase, o cirurgião virou-se para fazer a incisão. Naquele momento Morton entrou, justificando seu atraso devido à necessidade de terminar um aparato com o qual administrar o éter. Warren deu um passo para trás e apontando para o homem amarrado à mesa de cirurgia disse: "bem, senhor, seu paciente está pronto". Rodeado por uma audiência silenciosa e não solidária, Morton dirigiu-se silenciosamente para o trabalho. Após alguns minutos da inalação do éter, o paciente estava inconsciente e então Morton levantou os olhos e disse: "Dr. Warren, seu paciente está pronto." A operação foi iniciada. O paciente não demonstrou sinal de dor, embora estivesse vivo e respirando. Os homens fortes não foram necessários. Quando a operação foi completada, o Dr. Warren voltou-se para a audiência atônita e fez a famosa afirmação: "cavalheiros, isto não é um embuste". O Dr. Henry J. Bigelow, um eminente

cirurgião que assistia à demonstração, afirmou "vi hoje algo que vai correr o mundo".

Seguida de uma descrença inicial, a notícia da bem-sucedida demonstração se espalhou rapidamente. Em um mês, o éter estava em uso em outras cidades dos EUA e também na Grã-Bretanha. Seu uso foi logo estabelecido como terapia médica legítima.

As vidas daqueles envolvidos na introdução da anestesia cirúrgica não tiveram resultado tão saudável. Morton tentou inicialmente patentear o uso do éter para proporcionar anestesia e, não tendo conseguido, patenteou em vez disso seu aparelho para administração do éter. Houve considerável disputa sobre quem seria legitimamente o descobridor da anestesia. Nunca tendo recebido o que achava ser merecido, Morton morreu um homem amargurado.

Charles Jackson, professor de química de Morton em Harvard, também reclamou prioridade na descoberta — foi ele quem sugeriu que Morton usasse éter sulfúrico puro. Jackson ficou louco, destino que também recaiu sobre Horace Wells, o homem que fracassou na demonstração pública da anestesia com óxido nitroso. Crawford Long, um médico da área rural da Geórgia, havia usado anestesia com éter desde 1842 mas negligenciou a publicação de seus experimentos. Ele sobreviveu e prosperou, mas Morton legitimamente recebe o crédito pela introdução da anestesia cirúrgica. Um monumento erigido pelos cidadãos de Boston sobre o túmulo do Dr. Morton, no cemitério Mt. Auburn perto de Boston, traz a seguinte inscrição, escrita pelo Dr. Jacob Bigelow:

WILLIAM T. G. MORTON

Inventor e Revelador da Inalação Anestésica

Antes Da Qual, Em Todo o Tempo, Cirurgia Foi Agonia.

Através da Qual a Dor na Cirurgia foi Afastada e Anulada.

Desde a Qual a Ciência Controla a Dor.

Anestesia após 1846. Embora seja raramente usado hoje, o éter foi o "primeiro" anestésico ideal. Quimicamente, está pronto na forma pura. É relativamente fácil de ser administrado, já que é líquido em temperatura ambiente mas facilmente vaporizado. O éter é potente, diferentemente do óxido nitroso, e por isso pouca porcentagem de volume pode proporcionar anestesia sem diluição do oxigênio no ar do ambiente para níveis hipóxicos. Mantém tanto a respiração quanto a circulação, propriedades cruciais em uma época em que a fisiologia humana não era suficientemente bem entendida para que a respiração e a circulação assistida fossem possíveis. E o éter não é tóxico para os órgãos vitais.

O anestésico que passou a ter amplo uso a seguir foi o clorofórmio. Introduzido pelo obstetra escocês James Simpson em 1847, tornou-se bastante popular, talvez por causa de seu odor mais agradável e de sua não-inflamabilidade. (Sykes, 1960). O clorofórmio é uma hepatotóxina e um depressor cardiovascular potente. Apesar da incidência relativamente alta de morte intra-operatória e pós-operatória associada a seu uso, ele foi defendido, especialmente na Grã-Bretanha, por aproximadamente 100 anos. Devido ao perigo e à dificuldade na administração do clorofórmio, importantes médicos britânicos ficaram interessados em anestésicos e sua administração, tendência que não se manifestou nos EUA até 100 anos mais tarde.

A evolução da anestesiologia nos EUA, após a explosão inicial de entusiasmo, foi de progresso limitado e mudança lenta. Além disso, apesar do relativo conforto que o paciente cirúrgico experimentou, a quantidade e o âmbito da cirurgia aumentaram apenas levemente durante as décadas de 1840 e 1850 (Greene, 1979). A incidência de mortalidade mudou pouco, pois a infecção pós-cirúrgica era ainda um problema sério. Apenas com a introdução de técnicas assépticas 20 anos após a descoberta da anestesia que a cirurgia ganhou merecida fama.

Outros anestésicos. O óxido nitroso caiu em desuso após o aparente fracasso em Boston em 1845. Foi reintroduzido em 1863 na prática cirúrgica e dentária, muito pelos esforços de Gardner Q. Colton, um empresário de espetáculos, empreendedor e médico parcialmente treinado. Em 1868, a administração de óxido nitroso com oxigênio foi descrita por Edmond Andrews, um cirurgião de Chicago, e pouco tempo depois os 2 gases tornaram-se disponíveis em cilindros de aço, aumentando bastante sua praticabilidade. O óxido nitroso ainda hoje é bastante utilizado.

As propriedades anestésicas do ciclopropano foram acidentalmente descobertas em 1929, quando químicos estavam analisando impurezas em um isômero, o propileno. Após experimento clínico extenso na Universidade de

Wisconsin, ele foi introduzido na prática; o ciclopropano foi talvez o anestésico geral mais largamente utilizado nos 30 anos seguintes. No entanto, com o risco crescente de explosão na sala de operação trazido pelo uso de equipamento eletrônico, aumentou a necessidade de um anestésico seguro e não-inflamável e vários grupos começaram a busca. Esforços do British Research Council e de químicos das Indústrias Químicas Imperiais foram recompensados pelo desenvolvimento do halotano, um agente anestésico não-inflamável introduzido na prática clínica em 1956, que revolucionou a anestesia por inalação. A maioria dos novos agentes, que são hidrocarbonetos halogenados e éteres, segue o modelo do halotano.

Os relaxantes musculares esqueléticos (bloqueadores neuromusculares) também foram descobertos e suas propriedades farmacológicas demonstradas muito antes de sua introdução na prática clínica. O curare, na forma rudimentar, foi utilizado durante muito tempo pelos índios da América do Sul como veneno nas pontas de suas flechas (ver Cap. 9). Seu primeiro uso clínico foi em distúrbios espásticos, onde ele diminuía o tônus muscular sem comprometer de forma excessiva a respiração. Foi depois usado para modificar as contrações musculares violentas associadas à terapia eletroconvulsiva dos distúrbios psiquiátricos. Finalmente, na década de 1940, os anestesiológicos usaram o curare para fornecer o relaxamento muscular que antes podia ser obtido apenas com níveis profundos de anestesia geral. Durante os 6 anos subsequentes vários substitutos sintéticos foram usados clinicamente. É difícil enfatizar demasiadamente a importância dos relaxantes musculares na prática anestésica. Seu uso permite condições adequadas para cirurgia com níveis leves de anestesia geral; a depressão cardiovascular é assim minimizada e o paciente acorda logo que a administração do anestésico é interrompida.

Embora o desejo de um agente anestésico intravenoso deva ter sido aparente para os médicos no início do século XX, os fármacos disponíveis eram poucos e insatisfatórios. A situação mudou notavelmente em 1935, quando Lundy demonstrou a utilidade clínica do tiopental, um tiobarbitúrico de ação rápida. Foi originalmente considerado útil como agente anestésico isolado, mas as doses necessárias resultavam em séria depressão dos sistemas nervoso, respiratório e circulatório. O tiopental, no entanto, foi aceito de forma entusiástica como um agente para indução rápida de anestesia geral.

Várias combinações de fármacos intravenosos de várias classes foram recentemente usadas como anestésicos, em geral junto com o óxido nitroso. A administração de opióides de curta ação por infusão intravenosa constante (com pouco ou nenhum agente por inalação potente) é um progresso recente empolgante na prática da anestesia.

ANESTESIOLOGIA MODERNA

O que é anestesia? A resposta para essa pergunta é mais complexa e evasiva que geralmente se pensa. Para orientar a discussão, podemos primeiro considerar os objetivos básicos da anestesia, que são *criar uma condição reversível de conforto, imobilidade e estabilidade fisiológica no paciente antes, durante e após a realização de um procedimento que seria, de outra forma, doloroso, amedrontador ou danoso*. Tal afirmação incorpora conceitos que surgiram com os progressos modernos dentro da especialidade da anestesiologia que não foram necessariamente previstos por pesquisadores anteriores.

Após a demonstração pública do éter dietílico em 1846, a anestesia foi avidamente adotada pelo público em geral e pelos profissionais da área médica, mesmo tendo as complicações associadas ao seu uso sido notadas com preocupação (Codman, 1917). Por muitas décadas, o aumento notável de procedimentos cirúrgicos realizados foi rigorosamente seguido do aumento de mortes e morbidades importantes atribuídas à anestesia (Sykes, 1960). Dentre as maiores complicações estavam a regurgitação e a aspiração de conteúdos do estômago e o colapso cardíaco, hoje considerados distúrbios do ritmo cardíaco resultantes de uma interação entre os efeitos diretos dos agentes que eram usados com a resposta fisiológica ao estresse cirúrgico.

Para compreender inteiramente os benefícios e a esperança trazidos pela anestesia, pesquisadores clínicos e de laboratório investigaram as ações fisiológicas e farmacológicas dos novos potentes agentes terapêuticos, guiaram o desenvolvimento do equipamento

de monitoração e os aparelhos de aplicação de fármacos e criaram técnicas avançadas e princípios da prática (Wiklund e Rosenbaum, 1997). Os recentes aprimoramentos incluem atenção progressiva a questões sobre avaliação de risco e redução de risco.

Diferentemente da prática de todos os outros ramos da medicina, a anestesia em geral não é considerada terapêutica nem diagnóstica. As notáveis exceções a isso, incluindo tratamentos do estado asmático com halotano e da angina intratável com anestésicos locais epidurais (e outros exemplos), não devem obscurecer o ponto crítico, que permeia o treinamento e a prática da especialidade. Os pacientes apresentam-se para a cirurgia com uma gama de distúrbios médicos tanto conhecidos como desconhecidos e ingerindo fármacos que alteram respostas cardiovasculares e outras. Eles então se submeterão a uma série de estressores fisiológicos dos quais devem ser protegidos, incluindo efeitos dos muitos agentes usados para iniciar e sustentar a condição anestésica. A redução das complicações pode ser separada, para fins de ilustração, em três categorias:

1. *Minimização dos efeitos diretos e indiretos potencialmente letais dos agentes e das técnicas anestésicas*, incluindo as perturbações do ritmo cardíaco e da contratilidade, alterações do tônus vascular, embotamento dos reflexos protetores e mudanças na taxa metabólica e na termorregulação.
2. *Sustentação da homeostase durante os procedimentos cirúrgicos* que envolvem perda importante de sangue, isquemia tecidual, reperfusão do tecido isquêmico, desvios de líquido, exposição a ambiente frio e coagulação prejudicada.
3. *Melhora dos resultados pós-operatórios* escolhendo técnicas que bloqueiam ou tratam os componentes da *resposta ao estresse cirúrgico*, que de outra forma levaria a seqüelas de curto ou longo prazo.

A resposta ao estresse cirúrgico. O estresse da cirurgia inclui (presumivelmente) respostas de adaptação que envolvem 3 sistemas, o eixo hipotálamo-hipofisário-supra-renal, o sistema nervoso e a resposta da fase aguda, todos podendo ser ativados por estresse psicológico, lesão ao tecido, mudanças de volume intravascular, anestésicos, dor e manipulação de órgãos (Udelsman e Holbrook, 1994). Esses estímulos desencadeiam uma cascata de respostas neuro-humorais, incluindo aumentos no cortisol, nas catecolaminas, proteínas de choque de calor e citocinas que, por sua vez, provocam taquicardia, hipertensão, metabolismo aumentado, hipercoagulabilidade e função imune diminuída (Breslow, 1998). Morbidades específicas associadas incluem isquemia miocárdica e infarto (Mangano *et al.*, 1996), arritmias (Balser *et al.*, 1998), trombose, infecção e cicatrização tardia da ferida. Os efeitos da anestesia atenuam alguns componentes da resposta ao estresse cirúrgico.

Além de promover estabilidade dentro do contexto clínico descrito, deve-se enfatizar que a cinética dos anestésicos e as técnicas usadas devem estar em conformidade com certas limitações de tempo, para que a duração e a profundidade do estado anestésico sejam paralelas ao andamento do procedimento cirúrgico. Assim, a captação, a distribuição e a eliminação dos anestésicos são questões importantes e a descoberta de agentes com início e eliminação rápidos melhoraram muito esse aspecto do cuidado.

O restante deste capítulo será organizado em torno de discussões dos períodos de tempo funcionalmente separáveis: antes (*pré-operatório*), durante (*perioperatório*) e após (*pós-operatório*) a cirurgia, ilustrando dentro de cada período os princípios do cuidado médico perioperatório e as questões específicas sobre anestesia à medida que aparecem de forma lógica.

PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO

Considerações anestésicas anteriores à cirurgia incluem a avaliação do paciente e a administração de medicamentos que tratem a

doença aguda ou crônica e facilitem a experiência anestésica iminente.

Co-morbidades preexistentes são determinantes importantes do risco perioperatório. Índices de previsão de risco ou algoritmos foram desenvolvidos (Goldman *et al.*, 1977; Palda e Detsky, 1977) para incorporar vários distúrbios fisiopatológicos, incluindo doença provável ou conhecida da artéria coronária; alterações no eletrocardiograma (ECG); sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva; anormalidades que indicam doença hepática, renal ou pulmonar; idade do paciente; nível de invasão do procedimento cirúrgico planejado. Cada um desses distúrbios tem uma ou mais opções de tratamento que foram desenvolvidas para neutralizar seu efeito e evitar a piora durante ou após o procedimento. Essa é a principal característica da prática da anestesiologia. Decisões são tomadas com relação às técnicas empregadas, agentes escolhidos e monitores usados com base na informação pré-operatória (Sweitzer, 2000). Dependendo da condição do paciente, intervenções sugeridas pela avaliação pré-operatória vão desde angiografia coronária pré-operatória (com angioplastia por balão ou enxerto com *bypass* da artéria coronária em casos apropriados) (Eagle *et al.*, 1996), otimização das condições de carga cardíaca guiada pelos dados dos cateteres da artéria pulmonar antes da cirurgia (Berlauer *et al.*, 1991), correções simples de anormalidades eletrolíticas ou de hemoglobina e instituição de terapia anti-hipertensiva.

Novas propostas para avaliação pré-operatória estão surgindo de técnicas modernas da biologia molecular. Polimorfismos genéticos, cuja descoberta tem sido acelerada como uma consequência do mapeamento do genoma humano, estão sendo ligados a condições clínicas (hipertensão, distúrbios de coagulação, arritmias) e respostas variáveis à terapia. O desafio agora é aplicar esses mesmos conceitos ao ambiente cirúrgico. A avaliação pré-operatória e a avaliação de risco podem surgir para incluir exames amplos para polimorfismo associado a morbidade e, assim, orientar as terapias de redução do risco.

Medicação pré-operatória

Medicações crônicas. A medicação pré-operatória começa virtualmente com todas as doses diárias matinais normais dos fármacos significativos para os pacientes. Isso inclui agentes inotrópicos, cronotrópicos, dromotrópicos e vasoativos, especialmente anti-hipertensivos. Diuréticos são controversos, assim como a metformina e os inibidores de monoaminooxidase. Os últimos agentes apresentam sérias interações com a meperidina e outros fármacos usados durante a cirurgia, mas essas interações podem ser gerenciadas. O tratamento da diabetes dependente de insulina e o uso de esteróides crônicos é abordado formalmente com protocolos. Os pacientes dependentes de drogas associadas a sintomas de abstinência devem receber tratamento especial.

A importância da manutenção das medicações cardiovasculares é ilustrada por estudos clínicos que mostram que a incidência e a gravidade da isquemia miocárdica está associada a frequências cardíacas elevadas no período pós-operatório, achado que leva a experimentos clínicos sobre a administração perioperatória profilática de antagonistas do receptor β -adrenérgico em pacientes de alto risco. A administração pré-operatória e pós-operatória do β -bloqueador atenolol causou redução significativa de isquemia miocárdica e uma redução na mortalidade (em 2 anos) no grupo de tratamento (Mangano *et al.*, 1996). Isso foi confirmado em um estudo de pacientes de alto risco que receberam bisoprolol apresentaram taxas significativamente mais baixas de infarto do miocárdio e morte que os pacientes de controle (Poldermans *et al.*, 1999). Estudos prévios com nitroglicerina profilática e bloqueadores do canal de cálcio falharam na demonstração de um benefício.

Outras medicações pré-operatórias são usadas para tratar condições diretamente relacionadas com questões anestésicas que podem surgir antes, durante e após a cirurgia.

Anticolinérgicos. Embora anteriormente empregados de forma disseminada por causa de suas propriedades vagolíticas e de secagem da membrana, os anticolinérgicos (*ver* Cap. 7) são pouco usados, no pré-operatório, em adultos na prática moderna, exceto em situações específicas que requerem secreções

reduzidas. A vagotonia pode ocorrer no perioperatório a partir de aumentos da pressão ocular, tração visceral e outras razões e é tratada com a interrupção temporária do estímulo enquanto se administram anticolinérgicos.

Fármacos que reduzem a acidez e o volume do conteúdo gástrico. A indução da anestesia geral elimina a capacidade do paciente de proteger a via respiratória caso ocorra regurgitação dos conteúdos estomacais. Por isso o nada-pela-boca ("npb") é tão enfatizado para os pacientes que passam por procedimentos eletivos. Diminuindo o volume dos conteúdos gástricos, reduz-se também a probabilidade de regurgitação e aumentando o pH gástrico acima de 2,5 reduz-se o dano aos pulmões no evento da aspiração. Os antagonistas dos receptores H_2 de histamina, antiácidos e agentes procinéticos (ver Caps. 37 e 38) são frequentemente administrados para atingir essas condições.

Hipnótico-sedativos e ansiolíticos. Fármacos como os benzodiazepínicos e butirofenonas (ver Cap. 17) são úteis quando administrados antes da cirurgia tanto para o conforto do paciente como para a facilitação do estado anestésico. Quando dados em conjunto com opióides, há uma redução da liberação de catecolaminas em resposta ao estímulo cirúrgico (Newman e Reves, 1993).

Opióides. Os opióides (ver Caps. 14 e 23) podem ser usados no pré-operatório em pequenas doses para agir sinergicamente com sedativos para tornar o paciente tranqüilo. Apenas em pessoas que de fato apresentam dor ou experimentam sintomas incipientes de supressão eles são especificamente indicados antes da cirurgia.

PERÍODO PERIOPERATÓRIO

Monitoramento

O monitoramento padrão (Pierce, 1989) durante a anestesia inclui eletrocardiografia contínua, monitoramento da frequência cardíaca e da temperatura corporal, oximetria do pulso e capnografia (medição da concentração de dióxido de carbono no gás exalado) e medição freqüente não-invasiva da pressão sanguínea. Parâmetros adicionais medidos podem incluir débito urinário, perda de sangue e parâmetros relacionados com a ventilação — incluindo oxigênio inspirado, volume flutuante, ventilação minuto, pressão de pico da via respiratória inspirada e todos os fluxos de gás. A medição direta dos níveis inspirados e expirados de anestésicos voláteis é desejável. Em casos selecionados, são feitas medições invasivas da pressão arterial, da pressão venosa central do débito cardíaco, da pressão pulmonar capilar em cunha, da fração de ejeção ventricular direita e da saturação de oxigênio da artéria pulmonar. A ecocardiografia transesofágica provou ser mais útil na cirurgia cardíaca e em outras situações especiais.

Anestesia geral

Há 2 formas fundamentalmente diferentes de atingir as condições anestésicas básicas necessárias para realizar procedimentos cirúrgicos, *anestesia geral* e *anestesia regional* (ou de condução). O ponto principal da anestesia geral é a perda da consciência como representada pela vinheta histórica e a descrição "ir dormir", que continua a ser usada pelos leigos e profissionais da mesma forma. A anestesia regional é efetivada pela injeção ou infiltração de determinadas amidas ou ésteres que bloqueiam a condução do sinal (em geral canais de sódio com acesso de voltagem) perto dos nervos periféricos ou mais centrais (ver Cap. 15). Essa técnica largamente usada apresenta vantagens (incluindo atenuação intensa do estímulo lesivo), assim como desvantagens, como discutido em uma seção posterior deste capítulo.

A anestesia geral é classicamente descrita por 4 qualidades: *hipnose* (em geral significando sono ou perda da consciência), *amnésia*, *analgesia* e *relaxamento muscular*, aos quais se devem adicionar os conceitos mais amplos de manutenção da estabilidade fisiológica, atenuação da resposta ao estresse cirúrgico e um grande número de técnicas para diminuir as categorias de risco anteriormente mencionadas.

O período perioperatório para a anestesia geral é normalmente dividido em 3 fases — *indução*, *manutenção* e *emergência* — cada uma com suas considerações especiais.

Indução. A "indução" da anestesia geral ocorre quando um ser consciente ou de outra forma responsivo é levado à inconsciência pelos efeitos no sistema nervoso de agentes injetados de forma intravenosa ou inalados.

Perda de consciência. Estranhamente, após 150 anos da investigação, pesquisadores ainda não conhecem bem os mecanismos moleculares pelos quais os anestésicos exercem seu efeito neurológico ou as estruturas do cérebro ou o circuito cerebral envolvidos na perda da consciência. Pode ser desconcertante, mas um corolário dessa ausência de entendimento é que a avaliação da "profundidade" da anestesia deve ser determinada por meios indiretos (i. e., mudanças nos sinais vitais) que são apenas variavelmente confiáveis.

A variedade de moléculas estruturalmente diversas que podem criar a condição que chamamos de anestesia geral é surpreendente (ver Cap. 14). O grupo inclui agentes orgânicos voláteis (hidrocarbonetos halogenados, éter dietílico, clorofórmio), gases inorgânicos como o óxido nítrico e o xenônio, álcoois e uma gama de agentes intravenosos, incluindo barbitúricos, etomidato, propofol e quetamina. Exatamente como e precisamente onde os agentes anestésicos produzem seus efeitos marcantes têm estado sob investigação por um século (Meyer, 1899, 1901; Overton, 1901).

Em nível celular, descobertas fundamentais na última década mudaram muito os conceitos tradicionais que atribuíam ação anestésica para a solubilidade da membrana não-específica das moléculas anestésicas com propriedades dinâmicas e estruturais perturbadas da membrana lipídica. Trabalhos recentes identificaram alvos funcionais para uma faixa ampla de moléculas anestésicas intravenosas de inalação, que incluem primariamente canais iônicos, como o ácido γ -aminobutírico tipo A ($GABA_A$), a glicina, a serotonina $5-HT_3$, a acetilcolina nicotínica (ACh) e subtipos dos receptores de glutamatos (NMDA, AMPA e cainato) (ver Caps. 12 e 14). $GABA_A$ e receptores de glutamato são encontrados em todo o cérebro, enquanto a ACh e os receptores de serotonina estão associados a vias específicas de núcleos interconectantes. Identificando a localização desses receptores no sistema nervoso central (SNC), a função das vias que os incorporam e as mudanças fisiológicas e comportamentais induzidas por sua interação com moléculas anestésicas são alguns dos desafios da pesquisa moderna.

Qualquer discussão sobre a perda de consciência imediatamente levanta a pergunta: O que é consciência? Descrições incluem as qualidades de percepção, atenção, volição, autoconsciência e memória. Movimento com propósito e resposta a estimulação lesiva, tátil ou auditiva classicamente sugeriam consciência, mas o papel dos reflexos da medula espinhal complica essa idéia. A consciência foi intitulada de conceito "pré-científico" (Kull e Koch, 1991), mas está experimentando um ressurgimento da atenção de uma série de investigadores que vão de filósofos a biólogos moleculares (Crick e Koch, 1998; Chalmers, 1996).

Correlatos neurais da consciência. Dois componentes da clareza da consciência foram propostos: "despertar-acesso-vigilância" e "experiência mental-atenção seletiva" (Block, 1996). Crick e Koch (1995) postularam que alguns processos neuronais ativos identificáveis no cérebro estão associados a estados de consciência. O que se procura é determinar o que é especial, se há algo especial, sobre suas conexões e maneira de ativação. Tal circuito seria chamado de "correlatos neurais da consciência" (Crick e Koch, 1998), e há trabalho em progresso para estabelecer a validade do conceito usando imagem *in vivo*, tipos neuronais únicos e componentes intracelulares. Várias observações sugerem que as vias neurais mediadas pela ACh controlam tanto o conteúdo da clareza da consciência quanto seu nível de intensidade (Perry *et al.*, 1999). Alterações mentais com distúrbios cerebrais degenerativos incluem níveis de consciência flutuantes e estão associadas a déficits do sistema neocortical ACh (Perry e Perry, 1995). O sistema colinérgico é distribuído em vários núcleos (Fig.13.1), incluindo 2 grupos mais importantes — o cérebro anterior basal e os núcleos pedunculopontinos com conexões bidirecionais extensas para o córtex e o tálamo —, considerados essenciais

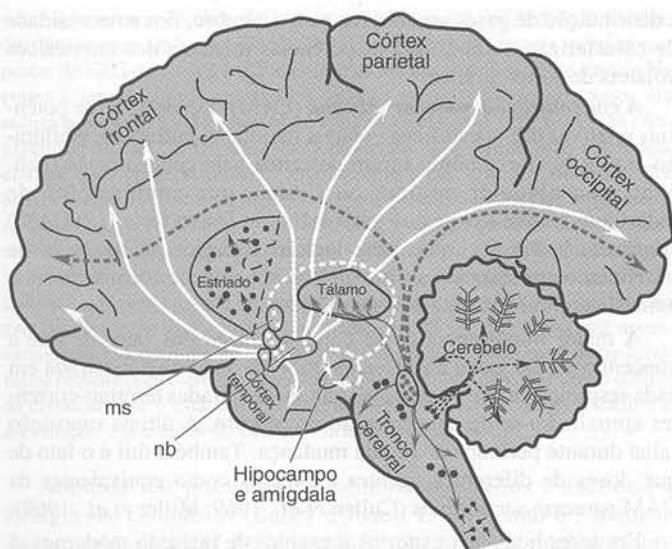


Fig. 13.1 Sistemas colinérgicos no cérebro humano.

- Duas vias principais projetam-se amplamente para diferentes áreas do cérebro: neurônios colinérgicos do cérebro anterior basal (setas brancas) [incluindo o núcleo basal (nb) e o núcleo septal mediano (ms)] e neurônios tegmentais dorsais pedunculopontino-laterais (setas cinzas). Outros neurônios colinérgicos incluem os interneurônios estriatais, núcleos do nervo craniano, núcleos vestibulares e motoneurônios e pré-ganglionares da medula espinhal. (Modificado de Perry *et al.*, 1999, com permissão.)

para o controle da atenção seletiva (Bentivoglio e Steriade, 1990). A extensão das projeções colinérgicas a partir do núcleo basal para o córtex humano sugere um papel importante na modulação reguladora. Descarga contínua durante o sono com movimento rápido dos olhos (REM) é suficiente para ativar o córtex (Perry *et al.*, 1999). O fenômeno de ativação do tronco cerebral dos processos corticais (aceitos como necessários para a consciência como definida em animais superiores) tem recebido atenção porque a formação reticular do mesencéfalo (MRF) apresenta projeções neurais a partir do tronco cerebral para os núcleos talâmicos para as estruturas corticais e os neurotransmissores principais (ACh e glutamato) têm sido descritos (Steriade, 1996). Notar que os receptores de ACh ou os receptores de glutamato ou ambos são inibidos por uma grande faixa de anestésicos, incluindo os agentes voláteis, barbitúricos e a quetamina (Krasowski e Harrison, 1999).

Em seres humanos ocupados em tarefas que requerem alerta e atenção, há fluxo sanguíneo aumentado no MRF (Kinomura *et al.*, 1996). A estimulação da MRF em animais anestesiados causa mudanças no EEG cortical para lembrar o estado de alerta. Finalmente, Shimoji *et al.* (1984) demonstraram que as respostas excitatórias dos neurônios da MRF, evocadas por estimulação somatossensorial em gatos, são suprimidas por anestésicos de várias classes, enquanto as respostas inibidoras dos neurônios da MRF são potencializadas por barbitúricos e éter.

Tem sido proposto que a consciência utiliza um mecanismo de atenção serial que consiste em oscilações sincronizadas de alta frequência (40 Hz) que se "ligam" transitoriamente a neurônios corticais amplamente distribuídos relacionados com diferentes aspectos de um objeto percebido (cor, tamanho, movimento, som etc.) (Crick e Koch, 1990; Steriade *et al.*, 1998). A aplicação direta de ACh induz atividade sincronizada rápida na porção do hipocampo (Fisahn *et al.*, 1998). Novamente, os receptores de ACh são inibidos por agentes halogenados, barbitúricos e quetamina (Perry *et al.*, 1999). Foi sugerido que o tálamo seja a fonte mais provável dessa atividade oscilatória por causa de suas conexões bidirecionais extensas com estruturas superiores e inferiores. Parece provável que a ação da ACh no córtex e no tálamo é central para a manutenção normal da clareza da consciência, assim como são as interações entre ACh, GABA e o glutamato, todos os 3 controlando os neurônios colinérgicos no cérebro anterior basal e nas projeções pedunculopontinas.

Outras vias candidatas para correlatos neurais da consciência incluem projeções noradrenérgicas a partir dos núcleos do *locus ceruleus* pontino, que distribui axônios na direção da cabeça para o tálamo dorsal, o hipotálamo,

o cerebelo, o cérebro anterior e o neocórtex. Esse sistema não só contém 50% de todas as células noradrenérgicas no tronco cerebral, mas mudanças nas concentrações de norepinefrina também alteram as necessidades de dose anestésica (Angel, 1993). Os agonistas do receptor α_2 -adrenérgico aumentam a profundidade da anestesia, enquanto os antagonistas do receptor α_2 aumentam a quantidade de anestesia necessária (Angel *et al.*, 1986). Obviamente, esses achados sustentam o papel dos mecanismos noradrenérgicos que contribuem para a consciência.

Efeitos hemodinâmicos. Os efeitos fisiológicos da indução da anestesia associados à maioria dos agentes intravenosos e de inalação incluem mais proeminentemente uma diminuição na pressão sanguínea arterial sistêmica. A causa é a vasodilatação direta ou depressão miocárdica ou ambos, um embotamento do controle barorreceptor e uma diminuição generalizada no tônus simpático central (Sellgren *et al.*, 1990). Os agentes variam na magnitude de seus efeitos específicos (ver Cap. 14), mas em todos os casos a resposta hipotensiva é aumentada ante a depleção de volume subjacente, função do miocárdio deprimida intrínseca e medicações cardiovasculares. Mesmo os anestésicos que mostram tendências hipotensivas mínimas em condições normais (etomidato, quetamina) devem ser usados com cautela em vítimas de traumatismo, nas quais a depleção de volume intravascular está sendo compensada por descarga simpática intensa. Dosagens menores que as dosagens de indução normal são empregadas em pacientes que se presume sejam sensíveis aos efeitos hemodinâmicos dos anestésicos (p. ex., pacientes idosos ou debilitados, aqueles com disfunção diastólica e sistólica, os que tomam diuréticos ou que foram submetidos a exames com corantes ou preparação para cirurgia de intestino). A administração de simpaticomiméticos diretos ou indiretos (ver Cap. 10) contribui para a estabilidade. Também é comum administrar líquidos intravenosos generosamente antes e durante a indução para evitar hipotensão. Em alguns casos, o líquido é relativamente contra-indicado, requerendo o uso de agentes inotrópicos e/ou vasoconstritores para manter a circulação.

Manutenção da via respiratória. A manutenção da via respiratória é essencial em seguida à indução. A ventilação deve ser assistida ou controlada por pelo menos algum período e talvez durante toda a cirurgia. O reflexo do vômito é perdido e o estímulo para tosse é embotado. O tônus do esfíncter esofágico inferior é reduzido. Tanto regurgitação ativa quanto passiva podem ocorrer. A intubação endotraqueal foi introduzida no início da década de 1900 (Kuhn, 1901) e foi a principal razão para um declínio no número de mortes por aspiração.

O relaxamento muscular é válido durante a indução da anestesia geral porque ele facilita o controle da via respiratória, incluindo a intubação endotraqueal. Bloqueadores neuromusculares são comumente usados para efetuar tal relaxamento (ver Cap. 9).

A intubação endotraqueal evita a aspiração e permite o controle da ventilação. Embora o procedimento seja largamente usado, há também procedimentos alternativos. Em pacientes que não comem nada e não apresentam sintomas de refluxo, a manutenção da ventilação (em geral espontaneamente assistida) com uma máscara aplicada externamente tem sido comum para certos procedimentos que não necessitam de relaxamento muscular. É importante notar que a combinação de laringoscopia direta e intubação são estímulos inteiramente comparáveis a uma incisão abdominal. A instrumentação da via respiratória subglótica estimula secreções e também exacerba reações de broncospasmo, então quando possível pode ser desejável evitar o procedimento. Um instrumento chamado de via respiratória com máscara laríngea (Brain, 1983) tem sido progressivamente empregado. Esse aparelho consiste em um diafragma fenestrado oval flexível que é inserido de forma cega na orofaringe. Quando assentado, o diafragma cobre a abertura laríngea e pode ser fechado insuflando-se um balão ao redor de sua circunferência. O

uso de uma máscara laríngea está se tornando muito popular; pensa-se que mais de metade dos anestésicos administrados na Grã-Bretanha envolvam seu uso. Há controvérsias quanto ao seu emprego durante ventilação controlada e em pacientes com sintomas de refluxo gástrico, já que ele não fornece proteção completa da via respiratória.

Estabilização do estado anestésico. Após a indução, a manipulação continuada do paciente pode ser associada a flutuações na pressão sanguínea sob influência competitiva da depressão induzida por anestésico e estimulação cirúrgica. Parte da arte e da ciência da administração de anestésicos é aprender a gerenciar o processo de forma tranqüila, combinando demandas metabólicas com fornecimento apropriado de oxigênio enquanto se assegura a inconsciência na preparação para a estimulação cirúrgica iminente, que continuará (não necessariamente de forma uniforme) por todo o procedimento. Avaliar o nível de consciência do paciente, assegurar profundidade adequada da anestesia e minimizar a recapitulação são obviamente os objetivos centrais da anestesia geral.

Sinais e estágios da anestesia. Entre 1847 e 1858, John Snow descreveu certos sinais que o ajudaram na determinação da profundidade da anestesia nos pacientes que recebiam clorofórmio ou éter. Em 1920, Guedel, usando esses e outros sinais, delineou 4 estágios da anestesia geral, dividindo o terceiro estágio — anestesia cirúrgica — em 4 planos. A divisão de certa forma arbitrária é como se segue: I, estágio de analgesia; II, estágio de delírio; III, estágio de anestesia cirúrgica; IV, estágio de depressão medular.

Embora os sinais e estágios clássicos da anestesia sejam parcialmente reconhecíveis durante a administração de anestésicos voláteis, eles são mais freqüentemente obscurecidos pelas técnicas anestésicas modernas. Os agentes de indução intravenosa (tiopental, etomidato, propofol) induzem um plano profundo de anestesia virtualmente dentro de um tempo de circulação, enquanto certas propriedades dos novos agentes de inalação — tais como solubilidade sanguínea baixa (desflurano) e irritabilidade da via respiratória mínima (sevoflurano) — permitem o estabelecimento tão rápido da anestesia que a transição para a inconsciência é quase imediata. Além disso, Cullen e colaboradores (1972) demonstraram que nenhum dos sinais principais descritos por Guedel se correlacionaram de forma satisfatória com as concentrações alveolares medidas de anestésico durante estados estáveis prolongados. Assim, apenas a expressão *estágio II* continua em uso comum hoje, significando um estado de delírio no paciente parcialmente anestesiado mais freqüentemente visto durante a emergência da anestesia em que agentes de inalação voláteis foram usados.

Manutenção. A fase de manutenção da anestesia geral está associada a mudanças na intensidade da estimulação, desvios de líquido (terceiro espaço), perda de sangue, distúrbios ácido-básicos, hipotermia, coagulopatias e outras condições. Obviamente, em muitos casos nada disso ocorre, mas medições especiais, monitoramentos e precauções são necessárias quando ocorrem — ou para preveni-las. A administração do anestésico exerce influência recíproca constantemente com a fisiologia geral do paciente. Historicamente, e continuando no presente, a grande maioria dos casos envolve a administração de um ou mais dos gases anestésicos durante a fase de manutenção. Fatores especiais governam o transporte das moléculas anestésicas do gás inspirado através dos pulmões para o sangue e depois para o cérebro, incluindo (1) concentração de anestésico no gás inspirado, (2) ventilação pulmonar distribuindo o anestésico para os pulmões, (3) transferência do gás do alvéolo para o fluxo sanguíneo através dos pulmões e (4) perda do agente a partir do sangue arterial para todos os tecidos do corpo. Obviamente, a concentração nos tecidos neurais é de maior importância. Os detalhes da captação e da distribuição dos anestésicos são abordados no Cap. 14. Com completo conhecimento dos fatores relacionados com

a distribuição de gases anestésicos para o cérebro, fica a necessidade de caracterizar e quantificar as potências relativas dos anestésicos voláteis de forma prática.

A concentração alveolar mínima (CAM). Desde 1965 as potências relativas dos anestésicos voláteis (halotano, enflurano, isoflurano etc.) e N₂O e xenônio foram descritos pela concentração (concentração alveolar mínima ou CAM), que confere 50% de indivíduos imóveis expostos a um estímulo lesivo forte (1,0 CAM) (Eger *et al.*, 1965), como uma incisão cirúrgica. A ausência de movimento em resposta a uma incisão subentende inconsciência e amnésia em um paciente não-paralisado.

A maior importância desse conceito surge dos fatos de que a concentração de gases anestésicos pode ser medida e mostrada em cada respiração e que as pressões parciais expiradas término-correntes aproximam-se da concentração no cérebro. A última suposição falha durante períodos de rápida mudança. Também útil é o fato de que doses de diferentes agentes expressos como equivalentes da CAM parecem ser aditivos (Cullen *et al.*, 1969; Miller *et al.*, 1969).

Em seres humanos expostos a agentes de inalação modernos, a analgesia leve começa com cerca de 0,3 CAM; amnésia está presente com 0,5 CAM, com o paciente podendo responder ao comando ou mesmo falar mas não lembra disso mais tarde (Levy, 1986). O embotamento se aprofunda com 1,0 CAM, com (por definição) 50% dos pacientes continuando imóveis após estimulação. Em altas doses (cerca de 1,3 CAM), a resposta simpaticamente mediada à cirurgia é embotada (Roizen *et al.*, 1981). Doses de agentes por inalação mais altas que 2,0 CAM (equilibradas) são consideradas potencialmente letais, mas de fato tais múltiplos da CAM usando combinações balanceadas de agentes intravenosos e de inalação são comumente atingidos e mantidos sem efeito refratário. O apoio farmacológico da circulação pode ser necessário.

Obviamente, um conceito semelhante existe para anestésicos intravenosos (barbitúricos, propofol, etomidato) e adjuvantes, mas não há medição de tempo real *on-line* da concentração do fármaco no sangue para esses compostos. O clínico deve confiar no peso corporal e na pauta de doses adaptadas à idade para se aproximar dos níveis sanguíneos visados e depois ajustar as taxas de distribuição de acordo com as várias respostas fisiológicas, notadamente alterações na pressão sanguínea e na frequência cardíaca.

O conhecimento da fração ou múltiplo da CAM não engloba necessariamente todas as informações necessárias. O anestesiológico precisa avaliar tanto o nível de responsividade que existe em um ponto no tempo (com o nível de estimulação existente no momento) e a probabilidade de que o paciente reagirá a um aumento antecipado na estimulação (como laringoscopia, incisão, uso de um afastador).

A medida que a cirurgia prossegue, ajustes contínuos nas taxas de distribuição tanto dos agentes de inalação quanto dos intravenosos são necessários na tentativa de assegurar a inconsciência, amnésia, imobilidade e analgesia enquanto simultaneamente atende às condições fisiológicas derivadas.

Limitação da CAM. É importante notar que o conceito de CAM deixa 50% dos pacientes que realmente se movem com estimulação e que por isso falham como medida de ausência de consciência. Embora a curva de resposta à dose seja acentuada com 99% dos indivíduos imóveis com 1,3 CAM, a possibilidade de consciência e recapitulação ainda pode existir. Além disso, o movimento em si não é útil no grande número de pacientes que recebem relaxantes musculares. Outros indicadores de consciência que são independentes do relaxamento muscular incluem lacrimejamento, diafores e dilatação da pupila, sinais altamente sugestivos se estiverem presentes, mas sua ausência não é definitiva.

Embora a ausência de movimento não assegure inconsciência, sua presença não implica necessariamente consciência. Experimentos excelentes com animais de laboratório usando registros de EEG e MRF que dividem a

circulação entre o cérebro e o tronco mostram que 1,0 CAM de isoflurano distribuído para ambas as circulações suprimiram amplamente tanto as respostas do EEG quanto da MRF a estímulos lesivos distribuídos ao tronco. No entanto, houve efeitos acentuados quando a concentração no tronco era reduzida para 0,3 CAM enquanto o cérebro continuava com 1,0 CAM (Antognini *et al.*, 2000). Os animais se moveram com estimulação no tronco, embora o cérebro continuasse inconsciente pelos critérios do EEG. Por algum tempo, os efeitos na medula espinhal foram considerados importantes na anestesia geral (Kendig, 1993). De fato, a injeção subaracnóide de anestésico local diminui a dose de sedativo necessária para se obter uma resposta hipnótica (Ben-David *et al.*, 1995). Tais observações explicam a experiência clínica longamente notada de que um paciente que se move com incisão não está necessariamente “acordado” e aquele que não se move não está necessariamente inconsciente ou amnésico. A validação experimental desse fenômeno ressalta com clareza a questão da aplicabilidade da CAM como definida classicamente e estabelece o estágio para novas tentativas para melhorar a avaliação dos estados do cérebro durante a anestesia.

Amnésia. Os processos de memória associados a anestesia e cirurgia são complexos (Bailey e Jones, 1997). Tanto o fenômeno da memória explícita (recapitulação livre) como o da implícita (subconsciente) são descritos. O último pode ser identificado por testes como a geração de categoria, associação livre e reconhecimento de escolha forçado.

Grandes estudos recentes têm sugerido que a incidência de recapitulação explícita é de 0,15% após a anestesia geral (0,18% quando usando relaxantes musculares, 0,10% sem relaxantes musculares) em pacientes submetidos a cirurgia e anestesia quando entrevistados 3 vezes após o procedimento (Sandin *et al.*, 2000). É interessante o fato de que a incidência de recapitulação não foi atingida com o uso de benzodiazepínicos no pré-operatório. Como muitos milhões de procedimentos anestésicos são realizados a cada ano, milhares de pessoas de fato experimentarão consciência intra-operatória. Além disso, está bem estabelecido (Schwender *et al.*, 1998) que sintomas neuróticos tardios (distúrbio de estresse pós-traumático) podem acompanhar a consciência durante anestesia geral.

Monitoração da consciência. A busca por um monitor do nível de consciência ou profundidade anestésica obviamente centralizou-se na eletrencefalografia (e potenciais evocados). Enquanto a frequência mediana do espectro de alcance do EEG processado cai de cerca de 10 Hz no estado acordado para 5 Hz ou menos tanto no sono natural quanto na anestesia na ausência de estímulo verbal, isso só acontece com alguns agentes e pode ser alterado posteriormente por hipoxia, hipocarbica, hipotermia e outras condições comuns durante a cirurgia (Jessop e Jones, 1992). Os agentes voláteis, como previamente notado, fazem surgir uma fase de excitação registrada pelo EEG como alta frequência e alta força transitoriamente, à medida que o indivíduo passa pelos planos de profundidade anestésica. O EEG tem sido considerado não-confiável como medida para a dose de anestésico ou como prognosticador da consciência ou recapitulação (Levy, 1986). Progressos recentes mudaram essa impressão. Sinais altamente processados do EEG evoluíram de primeira ordem (média de amplitude de sinal e variância) para segunda ordem (espectro de alcance) e atualmente para estatísticas de ordem superior. Os últimos incluem o biespectro e o triespectro (estatísticas de terceira e quarta ordens, respectivamente) (Rampil, 1998). Atenção especial está focada no biespectro, que mede a correlação entre os componentes da fase e da frequência. Quatro subparâmetros derivados foram definidos e combinados por meio de fatores de peso, determinados empiricamente para produzir um número sem dimensão, chamado de índice biespectral ou BIS (Aspect Medical Systems, Inc. Natick, MA), que varia de 0-100. Os algoritmos de propriedade, que aumentam o valor de BIS, foram desenvolvidos incorporando-se dados de milhares de pacientes que se submeteram a anestesia com agentes de diferentes classes. Um monitor recebe sinais de eletrodos colocados na testa e mostram o valor do BIS continuamente. No Quadro 13.1 mostramos a correlação experimentalmente derivada entre o valor absoluto e o efeito.

Na Fig. 13.2 mostramos o nível hipnótico (BIS) versus tempo em um voluntário que recebe uma infusão de propofol demonstrando uma relação direta entre o nível sanguíneo do fármaco hipnótico e o nível de consciência.

Quadro 13.1 Relação entre o estado clínico, o padrão predominante do eletrencefalograma (EEG) e as faixas do índice biespectral correspondente (BIS) induzidas por sedativos hipnóticos

NÍVEL DE BIS	ESTADO CLÍNICO	MANIFESTAÇÃO PRINCIPAL NO EEG
100	Acordado	
80	Sedado	Atividade sincronizada de alta frequência
60	Nível hipnótico moderado (sem recapitulação)	Atividade de baixa frequência normalizada (característica biespectral patenteada)
40	Nível hipnótico profundo	Alta quantidade de supressão de EEG
0		EEG isoeletrico

FONTE: modificado de Rosow e Manberg, 1998, com permissão.

Essa tecnologia tornou-se disponível em uma época de crescentes preocupações internacionais referentes à consciência intra-operatória (Ghoneim, 2000). É preciso enfatizar que a capacidade do aparelho de assegurar a ausência de consciência ou recapitulação não foi estabelecida, mas a recapitulação abaixo de uma leitura de 60 aparentemente não foi relatada.

Analgesia. Embora os anestésicos de inalação apresentem um componente analgésico no qual a resposta a impulsos lesivos é embotada, isso é leve em baixas doses e efetivo apenas para cirurgia com altas concentrações (1,3 CAM ou mais), em que os efeitos adversos podem ser limitantes. A maioria dos anestésicos gerais emprega alguma dose de um opióide para promover analgesia.

Opióides. Os opióides têm sido utilizados há séculos devido a suas propriedades analgésicas. A identificação de receptores opióides na medula espinhal (Kitahata *et al.*, 1974) e no tronco cerebral e a fabricação de opióides sintéticos de grande potência (fentanil, alfentanil, sufentanil) transformaram a prática da anestesia nos últimos 30 anos. A farmacologia dos opióides é abordada nos Caps. 14 e 23.

Opióides são sinérgicos com sedativo-hipnóticos e agentes de inalação, incluindo o óxido nítrico. A capacidade dos opióides de bloquear estímulos dolorosos, acompanhada de estabilidade hemodinâmica intrínseca, levou às chamadas técnicas de “alta dose”, notadamente para cirurgia cardíaca (um estímulo máximo). Nessa abordagem, opióides são combinados apenas com

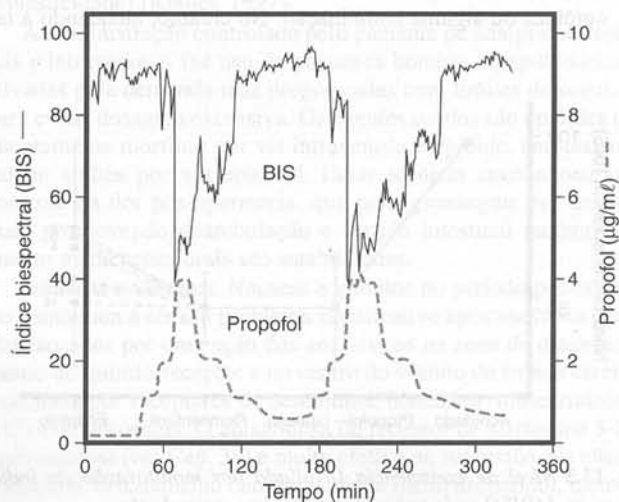


Fig. 13.2 Estado hipnótico e concentração de sedativo.

- A figura mostra uma leitura contínua do estado hipnótico avaliado por índice biespectral (BIS) monitorado à medida que o nível sanguíneo de propofol é variado. (De Rosow e Manberg, 1998, com permissão.)

um agente amnésico como o midazolam (Curran, 1986), já que as doses de opióide que causam estabilidade autonômica (e falta de movimento) não causarão de forma confiável perda da consciência ou amnésia (Ausems *et al.*, 1983). Mais comum é o uso de doses mais baixas de opióides administrados continuamente ou intermitentemente durante a cirurgia em conjunto com um anestésico geral volátil, sendo o último dado em frações de CAM (0,5-0,8) e óxido nitroso, quando não estiver contra-indicado. Essa combinação, chamada de "anestesia balanceada" por alguns, permite a inconsciência constante (presumivelmente) com o anestésico volátil enquanto a analgesia é promovida pelos opióides para a duração da cirurgia e no período pós-operatório. O retorno à responsividade no final da cirurgia pode ser imediato.

A introdução do remifentanil, um éster opióide metabolizado por esterase plasmáticas, criou uma nova dimensão para a intensidade de analgesia durante a cirurgia e rápido despertar durante o restabelecimento. Esse agente não é apenas intrinsecamente muito potente, como tem uma meia-vida bem curta, permitindo taxas de infusão mais altas durante os períodos intensos de estimulação (Bürkle *et al.*, 1996).

Contribuição da analgesia para o estado hipnótico. Para separar as influências da analgesia e da hipnose nas necessidades de anestésico em condições de estimulação variável, consideramos um estudo de pacientes que receberam uma infusão de propofol hipnótico em uma dose prevista para induzir perda acentuada de consciência (nível sanguíneo de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (Guignard *et al.*, 2000). Após equilibrar e determinar o estado hipnótico (por monitoração do BIS), o opióide remifentanil foi administrado em 5 doses graduadas para atingir níveis sanguíneos de 0 (placebo), 2, 4, 8 e 16 ng/mL . Em estado de equilíbrio, um estímulo lesivo intenso (laringoscopia) foi aplicado. Na Fig. 13.3 mostramos o nível de consciência de cada passo no total. Notar que (1) o propofol sozinho produziu um nível de hipnose profunda (BIS = 50); (2) o acréscimo do opióide não aprofundou o estado hipnótico; (3) o efeito do estímulo ao despertar variou com o nível sanguíneo do opióide, com o nível mais baixo (0) levando a um aumento acentuado no valor do BIS, enquanto a concentração mais alta do opióide removeu completamente a tendência a acordar, deixando o estado hipnótico inalterado.

A metodologia nesse estudo ilustra uma técnica alternativa para controle de anestesia geral apenas com agentes intravenosos, denominada de AIVT, de anestesia intravenosa total, que freqüentemente incorpora um fármaco amnésico como o midazolam para assegurar ausência de recapitulação (Newman e Reves, 1993) e um relaxante muscular, além de analgésico e hipnóticos. A capacidade de avaliar os níveis de consciência objetivamente aumenta o apelo da AIVT. A técnica pode vir a tornar-se mais popular, especialmente se o custo dos agentes mais novos de ação curta puderem ser justificados.

Relaxamento muscular. A quarta qualidade da anestesia geral é o relaxamento muscular, o que pelo menos implica que os pacientes não devem se mover com a incisão — objetivo alcançável com doses suficientes de anestésicos de inalação, anestésicos intravenosos, opióides ou alguma combinação. No entanto, atendendo à ne-

cessidade de breve paralisia muscular para atingir a intubação, um relaxamento mais prolongado é necessário para algumas cirurgias ortopédicas, gerais abdominais e otorrinolaringológicas. Os relaxantes musculares são mais discutidos nos Caps. 9 e 14. Sua reversão usual e imediata com inibidores de colinesterase (p. ex., neostigmina; ver Cap. 8), juntamente com o desenvolvimento de fármacos com uma larga faixa de meias-vidas, disseminou o uso de relaxantes musculares em cirurgia.

Emergência. Assim que a estimulação cirúrgica começa a diminuir durante o fechamento da ferida, as doses distribuídas de anestésicos serão reduzidas de forma a refletir sua farmacocinética específica. Tanto os fármacos intravenosos quanto os inalados podem exibir dissipação tardia causada por distribuição lenta (de tecido rico em gordura pouco perfundido) ou pelo caráter de sua distribuição e seu metabolismo. Os principais fatores que atingem a taxa de eliminação dos anestésicos inalados são os mesmos que são importantes na fase de captação: ventilação pulmonar, fluxo sanguíneo e solubilidade no sangue e no tecido. Por causa do alto fluxo sanguíneo para o cérebro, a tensão do gás anestésico no cérebro diminui rapidamente, sendo responsável pelo rápido despertar da anestesia notado com agentes relativamente insolúveis como o óxido nitroso (ver Cap. 14).

As alterações fisiológicas que acompanham a emergência da anestesia geral podem ser profundas. Hipertensão e taquicardia são comuns, já que o sistema nervoso simpático retoma seu tônus e é aumentado pela dor (Breslow, 1998). Isquemia do miocárdio pode aparecer ou piorar de forma acentuada durante a emergência em pacientes com doença da artéria coronária. A excitação da emergência ocorre em 5-30% dos pacientes e se caracteriza por taquicardia, inquietação, choro, gemido e agitação e vários sinais neurológicos (Eckenhoff *et al.*, 1961). O tremor pós-anestesia ocorre freqüentemente por causa da hipotermia essencial, que era comum antes da moderna percepção de seus efeitos negativos. Uma pequena dose de meperidina (12,5 mg) abaixa a temperatura que desencadeia o tremor e efetivamente cessa a atividade. A incidência de todos esses fenômenos é grandemente reduzida quando são empregados opióides como parte do esquema perioperatório.

Hipotermia. Os pacientes desenvolvem hipotermia (temperatura corporal < 36°C) durante a cirurgia por muitas razões, incluindo temperatura ambiente baixa (e cavidades corporais expostas), líquidos intravenosos frios, controle termorregulador alterado e taxa metabólica reduzida. A anestesia geral abaixa o ponto de estabelecimento da temperatura essencial, no qual a vasoconstrição termorreguladora é ativada para defender contra perda de calor. Além disso, a vasodilatação causada pela anestesia geral ou regional bloqueia a constrição térmica normal, redistribuindo assim o calor na massa corporal e levando a um rápido declínio na temperatura central até que o novo ponto de estabelecimento (mais baixo) é alcançado (Sessler, 2000). O consumo total de oxigênio do corpo diminui cerca de 30% com a anestesia geral e por isso a geração de calor é reduzida.

Mesmo pequenas quedas das temperaturas do corpo podem levar a um aumento na morbidade perioperatória, incluindo complicações cardíacas (Frank *et al.*, 1997), infecções de feridas (Kurz *et al.*, 1996) e perda de sangue. A prevenção da hipotermia surgiu como objetivo principal do cuidado anestésico. Modalidades para manter a normotermia incluem o uso de líquidos intravenosos mornos, intercambiadores de calor no circuito da anestesia, coberturas artificiais de ar quente e nova tecnologia envolvendo vestimentas preenchidas com água com controle de *feedback* com microprocessador para o ponto de estabelecimento da temperatura essencial.

Anestesia regional (local)

Os anestésicos locais incluem ésteres (p. ex., cocaína, procaína, tetracaína) e amidas (p. ex., lidocaína, bupivacaína, ropivacaína) injetados nos arredores dos nervos para causar interrupção temporária praticamente completa do tráfego neural (ver Cap. 15), permitindo que a cirurgia prossiga com conforto. Os procedimentos nos membros superiores podem ser facilitados pelo bloqueio do plexo,

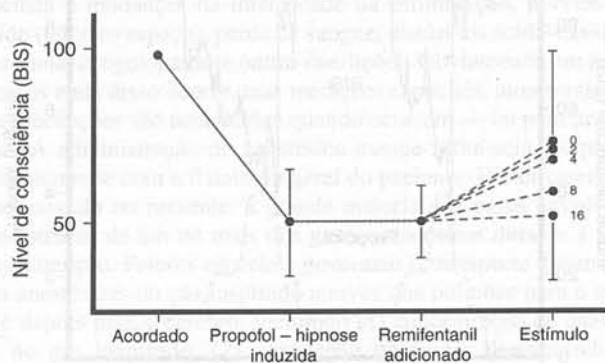


Fig. 13.3 Nível de consciência [avaliado por monitoração do índice bispectral (BIS)] após sedação, analgesia e estimulação.

- Os numerais do lado direito da figura representam os níveis sanguíneos de remifentanil (ng/mL) após 4 doses diferentes ou placebo (0). O estímulo foi a laringoscopia. Ver detalhes no texto. (Adaptado de Guignard *et al.*, 2000, com permissão.)

enquanto cirurgias no tórax, no abdome e nos membros inferiores podem ser realizadas por bloqueio neuraxial (epidural e espinal) em conjunto com a anestesia geral ou como única modalidade empregada.

A anestesia espinal, realizada pela primeira vez em 1889 (ver Wulf, 1998), é efetivada pela injeção de agentes anestésicos locais no líquido cerebrospinal subaracnóide lombar (L3-4, L4-5). Como a medula espinal raramente se estende abaixo de L2, a agulha da injeção sem prejuízo empurra os filamentos da cauda equina. Dependendo do volume injetado (em geral 1-3 mL), da gravidade específica (pode ser hiper, hipo ou isobárico, variando com o diluente), da forma da injeção e da posição do paciente, o bloqueio espinal pode se estender de T2 para baixo através das raízes sacrais.

A anestesia epidural prossegue com a injeção de um volume (10-25 mL) de solução de anestésico local no espaço "potencial" epidural. Como a perfuração dural não é intencional, o local da entrada pode ser em qualquer nível vertebral, permitindo uma banda de bloqueio "segmentar" aproximadamente limitado à região de interesse. A anestesia espinal e a epidural partilham muitas semelhanças e serão discutidas juntas como técnicas "neuroaxiais", com as diferenças específicas ressaltadas.

O sistema nervoso simpático é mediado através dos segmentos espinais T1-L2 e o bloqueio neuroaxial muito comumente envolverá vários deles. A queda na pressão sanguínea decorrente é prevista e compensada, como necessário, com a administração de líquido e agentes vasopressores. Em pacientes com depleção de volume, medidas profiláticas agressivas são tomadas. A dilatação venosa e arterial causa a maioria da queda de pressão, mas os nervos simpáticos cardíacos surgem de T1-T4 e também podem ser bloqueados. Esse bloqueio dos nervos simpáticos que vão para o coração é usado com vantagem no tratamento da isquemia do miocárdio refratária à terapia clínica convencional pela administração de uma injeção epidural torácica de um anestésico local (Blomberg *et al.*, 1989). Além disso, a diminuição na sobrecarga vista em todos os níveis de bloqueio neuraxial pode melhorar o débito cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Para atingir o bloqueio neuraxial durante um período (mais de 3 h), um cateter é colocado no espaço epidural ou subaracnóide para injeção em bolo ou infusão contínua, o que permite a continuidade do bloqueio neural no período pós-operatório.

Como previamente notado, a anestesia regional pode apresentar vantagens especiais sobre a anestesia geral, incluindo atenuação da resposta ao estresse cirúrgico. O bloqueio intenso usando anestesia regional pode sustentar as catecolaminas intra-operatórias em valores pré-cirúrgicos (Breslow *et al.*, 1993). Há evidência de que o bloqueio bem-sucedido dos componentes da resposta ao estresse pode significar melhores resultados. A hipercoagulabilidade, observada no pós-operatório em pacientes que passam por cirurgia vascular de membro inferior sob anestesia geral, é eliminada quando a ablação do estresse é atingida. Infelizmente, estímulos da cirurgia torácica ou abdominal superior são difíceis de bloquear completamente com técnicas regionais. Em tais casos, a supressão direta do sistema nervoso simpático com agonistas do receptor α_2 -adrenérgico ou bloqueio de órgão terminal (antagonistas do receptor β -adrenérgico) pode ser necessária. Outros benefícios incluem períodos mais curtos de fleo (Liu *et al.*, 1995).

A descoberta de receptores opióides na coluna dorsal da medula espinal sugeriu o acréscimo de um opióide neuraxial para induzir analgesia, prática comum hoje, usando-se a combinação de opióides e anestésicos locais com vantagem, especialmente no controle da dor pós-operatória.

Estímulos cirúrgicos não atenuados causam sensibilização dos neurônios espinais excitáveis, fenômeno denominado neuroplasticidade (King *et al.*, 1988) ou "desfecho". Tal condição provoca

despolarização de longa duração dos neurônios do corno posterior e eleva a percepção da dor. O "desfecho" pode ser evitado por meio de bloqueio intenso antes do estímulo (analgesia preemptiva) assim como com anestesia epidural ou espinal ou infiltração local adequadamente realizada do local de incisão proposto.

Complicações da anestesia regional incluem bloqueio espinal "alto", hipotensão, cefaléia, toxicidade vascular e cardíaca, neuropatias e hematoma epidural.

PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

O período pós-operatório pode ser uma experiência turbulenta para pacientes e prestadores de cuidados. Além do fenômeno da emergência já mencionado, outros problemas surgem envolvendo a via respiratória, os pulmões e o sistema cardiovascular.

Pode ocorrer obstrução da via respiratória porque efeitos residuais da anestesia continuam parcialmente a embotar a consciência e os reflexos (especialmente observados entre pacientes que normalmente roncam ou têm apnéia do sono). Esforços inspiratórios fortes contra uma glote fechada podem levar a edema pulmonar de pressão negativa. A capacidade residual funcional pulmonar fica reduzida no pós-operatório após todos os tipos de anestesia e cirurgia, podendo ocorrer hipoxemia. A hipertensão pode ser significativa e deve ser tratada com antagonistas do receptor α_1 -adrenérgico, antagonistas do receptor β -adrenérgico, antagonistas do receptor α_2 -adrenérgico, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do canal de cálcio ou outros anti-hipertensivos intravenosos.

O controle da dor pode ser complicado no período pós-operatório, especialmente se opióides não fizerem parte de uma anestesia balanceada. A administração de opióides na sala de recuperação pode ser problemática em pacientes que ainda apresentam efeito anestésico residual substancial. Os pacientes podem alternar entre gritar em aparente agonia e estar profundamente sonolentos com obstrução da via respiratória, tudo em questão de momentos. O antiinflamatório não-esteróide ceterolaco (30-60 mg por via intravenosa) é frequentemente efetivo e o desenvolvimento de inibidores da ciclooxigenase-2 (ver Cap. 27) sustenta a promessa de analgesia sem depressão respiratória.

Técnicas anestésicas regionais são parte importante da abordagem pré-operatória "multimodal" que emprega infiltração de anestésico local na ferida, bloqueio epidural, espinal e do plexo, anti-inflamatórios não-esteróides, opióides, agonistas do receptor α_2 -adrenérgico e antagonistas do receptor NMDA (que evita a neuroplasticidade) (Kehlet, 1997).

A administração controlada pelo paciente de analgésicos epidurais e intravenosos faz uso de pequenas bombas computadorizadas ativadas pela demanda mas programadas com limites de segurança para evitar dosagem excessiva. Os agentes usados são opióides (frequentemente morfina) por via intravenosa e opióide, anestésico local ou ambos por via epidural. Essas técnicas revolucionaram o controle da dor pós-operatória, que pode prosseguir por horas ou dias, promovendo deambulação e função intestinal melhor e enquanto medicações orais são estabilizadas.

Náuseas e vômitos. Náuseas e vômitos no período pós-operatório continuam a ser um problema significativo após anestesia geral e são causados por uma ação dos anestésicos na zona de desencadeamento do quimiorreceptor e no centro do vômito do tronco cerebral, modulada por receptores de serotonina, histamina, muscarínicos de ACh e de dopamina. O antagonista do receptor de serotonina 5-HT₃ ondansetrona (ver Cap. 38) é muito efetivo na supressão das náuseas e vômitos. O tratamento comum também inclui droperidol, metoclopramida, dexametasona e prevenção do uso de N₂O. O uso de propofol como um agente de indução e o antiinflamatório não-esteróide ceterolaco como substituto dos opióides pode diminuir a incidência e a gravidade das náuseas e vômitos pós-operatórios.

PERSPECTIVAS

Um objetivo principal e promissor da pesquisa atual em anestesia é elucidar os mecanismos moleculares de ação dos anestésicos gerais, com o intuito de aumentar a eficácia e minimizar as complicações. Teorias históricas da ação anestésica (Meyer, 1899, 1901; Overton, 1901) foram baseadas nas características físico-químicas dos anestésicos e relacionadas com a correlação entre a potência de um anestésico e sua solubilidade em óleo, implicando mudanças na dupla camada lipídica como mecanismo de ação anestésica. Trabalho atual implica as proteínas (ou a interface proteína-lipídio) como o local da ação, embora ainda com a premissa de que anestésicos agem em domínios hidrofóbicos. Embora eles não estejam completamente caracterizados no nível molecular, sabe-se muito so-

bre os mecanismos de ação dos anestésicos gerais. O efeito das concentrações clinicamente relevantes de anestésicos tanto nos canais iônicos com acesso de voltagem ou acesso para ligandos fomentou pesquisa significativa usando receptores mutados ou quiméricos recombinantes para identificar os locais para modulação dos canais iônicos com acesso para ligandos (Franks e Lieb, 1994) e assim ajudar no desenvolvimento de anestésicos de alvo específico (ver no Cap. 18 discussão das ações e vias neurais do etanol nos canais com acesso para ligandos). O crescente conhecimento sobre a ação anestésica receptor-específica e as vias neurais que se correlacionam com a consciência sugere um futuro para o planejamento do fármaco que irá aumentar as características desejáveis e diminuir as respostas comportamentais e outras não desejadas da ação anestésica.

BIBLIOGRAFIA

- Angel, A., Goldman, P., Halsey, M.J., Kendig, J., and Kajeed, A.B.A. A possible anaesthetic action of clonidine. In *Proceedings of the Physiological Society. J. Physiol.*, **1986**, 378:10P.
- Antognini, J.F., Wang, X.W., and Carstens, E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*, **2000**, 92:559–566.
- Ausems, M.E., Hug, C.C., Jr., and de Lange, S. Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesth. Analg.*, **1983**, 62:982–986.
- Balser, J.R., Martinez, E.A., Winters, B.D., Purdue, P.W., Clarke, A.W., Huang, W., Tomaselli, G.F., Dorman, T., Campbell, K., Lipsett, P., Breslow, M.J., and Rosenfeld, B.A. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology*, **1998**, 89:1052–1059.
- Ben-David, B., Vaida, S., and Gaitini, L. The influence of high spinal anesthesia on sensitivity to midazolam sedation. *Anesth. Analg.*, **1995**, 81:525–528.
- Berlauk, J.F., Abrams, J.H., Gilmour, I.J., O'Connor, S.R., Knighton, D.R., and Cerra, F.B. Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial. *Ann Surg*, **1991**, 214:289–297.
- Block, N. How can we find the neural correlate of consciousness? *Trends Neurosci.*, **1996**, 19:456–459.
- Blomberg, S., Currelaru, I., Emanuelsson, H., Herlitz, J., Ponten, J., and Ricksten, S.E. Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur. Heart J.*, **1989**, 10:437–444.
- Brain, A.I. The laryngeal mask—a new concept in airway management. *Br. J. Anaesth.*, **1983**, 55:801–805.
- Breslow, M.J., Parker, S.D., Frank, S.M., Norris, E.J., Yates, H., Raff, H., Rock, P., Christopherson, R., Rosenfeld, B.A., and Beattie, C. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. *Anesthesiology*, **1993**, 79:1202–1209.
- Bürkle, H., Dunbar, S., and Van Aken, H. Remifentanyl: a novel, short-acting, μ -opioid. *Anesth. Analg.*, **1996**, 83:646–651.
- Codman, E.A. *A Study in Hospital Efficiency*. Boston, Thomas Todd Co., **1917**.
- Cullen, D.J., Eger, E.I. II, Stevens, W.C., Smith, N.T., Cromwell, T.H., Cullen, B.F., Gregory, G.A., Bahlman, S.H., Dolan, W.M., Stoelting, R.K., and Fourcade, H.E. Clinical signs of anesthesia. *Anesthesiology*, **1972**, 36:21–36.
- Cullen, S.C., Eger, E.I. II, Cullen, B.F., and Gregory, P. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*, **1969**, 31:305–309.
- Eagle, K.A., Brundage, B.H., Chaitman, B.R., Ewy, G.A., Fleisher, L.A., Hertzner, N.R., Leppo, J.A., Ryan, T., Schlant, R.C., Spencer, W.H. III, Spittell, J.A., Jr., Twiss, R.D., Ritchie, J.L., Cheitlin, M.D., Gardner, T.J., Garson, A., Jr., Lewis, R.P., Gibbons, R.J., O'Rourke, R.A., and Ryan, T.J. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1996**, 27:910–948.
- Eckenhoff, J.E., Kneale, D.H., and Dripps, R.D. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology*, **1961**, 22:667–673.
- Eger, E.I., Saidman, L.J., and Brandstater, B. Minimum alveolar anesthetic concentration, a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, **1965**, 26:756–763.
- Fisahn, A., Pike, F.G., Buhl, E.H., and Paulsen, O. Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature*, **1998**, 394:186–189.
- Frank, S.M., Fleisher, L.A., Breslow, M.J., Higgins, M.S., Olson, K.F., Kelly, S., and Beattie, C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA*, **1997**, 277:1127–1134.
- Franks, N.P., and Lieb, W.R. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature*, **1994**, 367:607–614.
- Ghoneim, M.M. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology*, **2000**, 92:597–602.
- Goldman, L., Caldera, D.L., Nussbaum, S., Southwick, F.S., Krogstad, D., Murray, B., Burke, D.S., O'Malley, T.A., Goroll, A.H., Caplan, C.H., Nolan, J., Caraballo, B., and Slater, E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.*, **1977**, 297:845–850.
- Greene, N.M. A consideration of factors in the discovery of anesthesia and their effects on its development. *Anesthesiology*, **1971**, 35:515–522.
- Guignard, B., Menigaux, C., Dupont, X., Fletcher, D., and Chauvin, M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth. Analg.*, **2000**, 90:161–167.
- Jessop, J., and Jones, J.G. Evaluation of the actions of general anaesthetics in the human brain. *Gen. Pharmacol.*, **1992**, 23:927–935.
- Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.*, **1997**, 78:606–617.
- Kendig, J.J. Spinal cord as a site of anesthetic action. *Anesthesiology*, **1993**, 79:1161–1162.
- King, A.E., Thompson, S.W., Urban, L., and Woolf, C.J. The responses recorded in vitro of deep dorsal horn neurons to direct and orthodromic stimulation in the young rat spinal cord. *Neuroscience*, **1988**, 27:231–242.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., and Roland, P.E. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*, **1996**, 271:512.
- Kitahata, L.M., Kosaka, Y., Taub, A., Bonikos, K., and Hoffert, M. Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by morphine sulfate. *Anesthesiology*, **1974**, 41:39–48.
- Krasowski, M.D., and Harrison, N.L. General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol. Life Sci.*, **1999**, 55:1278–1303.
- Kuhn, F. Die perorale Intubation (Orotracheal intubation). *Centralblatt Chir*, **1901**, 28:1281–1285.
- Kulli, J., and Koch, C. Does anesthesia cause loss of consciousness? *Trends Neurosci.*, **1991**, 14:6–10.
- Kurz, A., Sessler, D.I., and Lenhardt, R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N. Engl. J. Med.*, **1996**, 334:1209–1215.
- Levy, W.J. Power spectrum correlates of changes in consciousness during anesthetic induction with enflurane. *Anesthesiology*, **1986**, 64:688–693.
- Mangano, D.T., Layug, E.L., Wallace, A., and Tateo, I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter

- Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.*, **1996**, 335:1713-1720.
- Meyer, H.H. Zur Theorie der Alkoholnarkose. I. Mitt. Welche Eigenschaft der Anästhetika bedingt ihre narkotische Wirkung? *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **1899**, 42:109.
- Meyer, H.H. Zur Theorie der Alkoholnarkose. III. Mitt. Der Einfluss wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient der Narkotika. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **1901**, 46:338.
- Miller, R.D., Wahrenbrock, E.A., Schroeder, C.F., Knipstein, T.W., Eger, E.I. II, and Buechel, D.R. Ethylene-halothane anesthesia: addition or synergism? *Anesthesiology*, **1969**, 31:301-304.
- Newman, M., and Reeves, J.G. Pro: midazolam is the sedative of choice to supplement narcotic anesthesia. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **1993**, 7:615-619.
- Overton, C.E. *Studien über die Narkose: Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*. Jena, G. Fischer, **1901**.
- Palda, V.A., and Detsky, A.S. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med.*, **1997**, 127:309.
- Perry, E.K., and Perry, R.H. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.*, **1995**, 28:240-258.
- Pierce, E.C. Jr. Anesthesia: standards of care and liability. *JAMA*, **1989**, 262:773.
- Poldermans, D., Boersma, E., Bax, J.J., Thomson, I.R., van de Ven, L.L., Blankens- teijn, J.D., Baars, H.F., Yo, T.I., Trocino, G., Vigna, C., Roelandt, J.R., and van Urk, H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocar- diographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **1999**, 341:1789-1794.
- Roizen, M.F., Horrigan, R.W., and Frazer, B.M. Anesthetic doses blocking adre- nergic (stress) and cardiovascular responses to incision—MAC BAR. *Anes- thesiology*, **1981**, 54:390-398.
- Rosow, C., and Manberg, P.J. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol. Clin. North Am.: Annu. Anesth. Pharmacol.*, **1998**, 2:89-107.
- Sandin, R.H., Enlund, G., Samuelsson, P., and Lennmarken, C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*, **2000**, 355:707-711.
- Schwender, D., Kunze-Kronawitter, H., Dietrich, P., Klasing, S., Forst, H., and Madler, C. Conscious awareness during general anesthesia: patients' percep- tions, emotions, cognition and reactions. *Br. J. Anaesth.*, **1998**, 80:133-139.
- Sellgren, J., Ponten, J., and Wallin, G. Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, **1990**, 73:20-27.
- Shimaji, K., Fujioka, H., Fukazawa, T., Hashiba, M., and Maruyama, Y. Anesthetics and excitatory/inhibitory responses of midbrain reticular neurons. *Anes- thesiology*, **1984**, 61:151-155.
- Steriade, M. Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science*, **1996**, 272:225-226.
- Steriade, M., Amzica, F., and Contreras, D. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J. Neurosci.*, **1996**, 16:392-417.

MONOGRAFIAS E ARTIGOS

- Angel, A. Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **1993**, 71:148-163.
- Bailey, A.R., and Jones, J.G. Patients' memories of events during general anaesthe- sia. *Anaesthesia*, **1997**, 52:460-476.
- Bentivoglio, M., and Steriade, M. *The Diencephalon and Sleep*. (Mancia, M., Marini, G., eds.) New York, Raven Press, **1990**, pp. 7-29.
- Breslow, M.J. Clinical implications of the stress response to surgery. In, *Principles and Practice of Anesthesiology*, 2nd ed. (Longnecker, D.E., Tinker, J.H., and Morgan, G.E., Jr., eds.) St. Louis, Mosby, **1998**, pp. 117-129.
- Chalmers, D.J. *The Conscious Mind: In Search of a Fundamental Theory*. New York, Oxford University Press, **1996**.
- Crick, F., and Koch, C. *Semin. Neurosci.*, **1990**, 2:263-275.
- Crick, F., and Koch, C. Why neuroscience may be able to explain consciousness. *Sci. Am.*, **1995**, 273:84-85, as found in: Chalmers, D.J. The puzzle of consi- cious experience. *Sci. Am.*, **1995**, 273:80-86.
- Crick, F., and Koch, C. Consciousness and neuroscience. *Cereb. Cortex*, **1998**, 8:97-107.
- Curran, H.V. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol. Psychol.*, **1986**, 23:179-213.
- Faulconer, A. Jr., and Keys, T.E., eds. *Foundations of Anesthesiology*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, **1965**.
- Greene, N.M. Anesthesia and the development of surgery (1846-1896). *Anesth. Analg.*, **1979**, 58:5-12.
- Liu, S., Carpenter, R.L., and Neal, J.M. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, **1995**, 82:1474-1506.
- Perry, E., Walker, M., Grace, J., and Perry, R. Acetylcholine in mind: a neurotrans- mitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci.*, **1999**, 22:273-280.
- Rampil, I.J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, **1998**, 89:980-1002.
- Sessler, D.I. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*, **2000**, 92:578-596.
- Sweitzer, B.J. *Handbook of Preoperative Assessment and Management*. Philadelphi- a, Lippincott Williams & Wilkins, **2000**.
- Sykes, W.S. *Essays on the First Hundred Years of Anaesthesia*. Edinburgh, E. & S. Livingstone, **1960**.
- Udelsman, R., and Holbrook, N.J. Endocrine and molecular responses to surgical stress. In, *Current Problems in Surgery*. Vol. 31, no. 8. St. Louis, Mosby, **1994**, pp. 653-720.
- Wiklund, R.A., and Rosenbaum, S.H. Medical progress review article in two parts. *N. Engl. J. Med.*, **1997**, 337:1132-1141 (part I) and 337:1215-1219 (part II).
- Wulf, H.F. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology*, **1998**, 89:500-506.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos Drs. Sean K. Kennedy e David E. Longnecker, autores deste capítulo na 9ª edição de *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 1998, do qual alguns trechos foram mantidos nesta edição.

ANESTÉSICOS GERAIS

Alex S. Evers e C. Michael Crowder

Os anestésicos gerais são uma classe de fármacos usados para deprimir o sistema nervoso central em grau suficiente para permitir a realização de cirurgias e outros procedimentos nocivos ou desagradáveis. Não surpreende que os anestésicos gerais tenham índices terapêuticos bastante baixos e portanto sejam perigosos, exigindo grande cuidado para sua administração. Na realidade, uma especialidade completa da medicina se desenvolveu em torno da administração dessa classe de fármacos. Os anestésicos gerais podem ser administrados por meio de diferentes vias, mas prefere-se a administração intravenosa ou inalatória, pois as doses eficazes podem ser administradas com maior precisão e o tempo de ação pode ser controlado de modo mais cauteloso. Enquanto todos os anestésicos gerais provocam um estado anestésico relativamente semelhante, os fármacos são relativamente diferentes nas suas ações secundárias (efeitos colaterais) em outros sistemas orgânicos. A escolha dos fármacos e vias de administração específicos para anestesia geral baseiam-se nas propriedades farmacocinéticas e nos efeitos secundários dos vários fármacos, no contexto da idade do paciente, de sua fisiopatologia e do uso de medicamentos. Neste capítulo, vamos rever os aspectos básicos da ação dos anestésicos e em seguida nos concentraremos nas propriedades específicas dos anestésicos inalatórios e intravenosos, bem como nos aspectos práticos de seu uso.

INTRODUÇÃO

Definição de estado anestésico

Os anestésicos gerais são uma classe de fármacos estruturalmente variados que provocam um ponto final comum — um estado comportamental chamado *anestesia geral*. No sentido mais amplo, a anestesia geral pode ser definida como uma depressão global mas reversível da função do sistema nervoso central (SNC), resultando na perda de percepção e resposta a todos os estímulos externos. Embora essa definição seja atraente em sua simplicidade, não é útil por 2 razões: em primeiro lugar, é inadequada porque a anestesia não é simplesmente um estado de desatuação; p. ex., a amnésia é um aspecto importante do estado anestésico. Em segundo lugar, nem todos os anestésicos gerais resultam em padrões idênticos de desatuação. Os barbitúricos, p. ex., são bastante eficazes na produção de amnésia e perda de consciência, mas não são eficazes como analgésicos.

Uma via alternativa de definição do estado anestésico é considerá-lo como um conjunto de alterações dos “componentes” do comportamento ou da percepção. Os componentes do estado anestésico incluem *amnésia*, *imobilidade* em resposta à estimulação nociva, *atenuação das respostas autônomas* à estimulação nociva, *analgesia* e *inconsciência*. É importante lembrar que a anestesia geral é útil apenas na medida que facilita a realização da cirurgia ou de outros procedimentos nocivos. A realização da cirurgia requer um paciente imobilizado, sem resposta autônoma excessiva à cirurgia (pressão arterial, frequência cardíaca) e que tenha amnésia após

o procedimento. Assim sendo, os componentes essenciais do estado anestésico são a imobilização, a amnésia e a atenuação das respostas autônomas à estimulação nociva. Na realidade, se um anestésico provoca amnésia profunda, pode ser difícil, a princípio, determinar se também acarreta analgesia ou inconsciência.

Medida da potência anestésica

Devido à necessidade fundamental de que um anestésico geral deixe o paciente imobilizado, sem se mover em resposta à estimulação cirúrgica, a potência dos anestésicos gerais é medida habitualmente por meio da determinação de sua concentração que impede o movimento em resposta à estimulação cirúrgica. Como descrito no Cap. 13, a potência anestésica é medida em unidades CAM, sendo uma CAM definida como a *concentração alveolar mínima* que impede o movimento em resposta à estimulação cirúrgica em 50% dos indivíduos. Os aspectos positivos da CAM como medidas são que (1) ela pode ser monitorada continuamente por meio da medida da concentração anestésica expiratória final utilizando-se a espectroscopia infravermelha ou a espectrometria de massa; (2) ela fornece um correlato direto da concentração livre do anestésico em seus locais de ação no sistema nervoso central; (3) é um ponto final fácil de ser medido e que reflete um importante objetivo clínico. Outros aspectos definitivos além da imobilização também podem ser usados para medir a potência anestésica. Por exemplo, a capacidade de responder a comandos verbais (CAM_{acordado}) (Stoelting *et al.*, 1970) e de formar memórias (Dwyer *et al.*, 1992) também foram correlacionadas com a concentração anestésica alveolar. É interessante o fato de que a resposta verbal e a formação da memória são ambas suprimidas com certa fração da CAM. Além disso, as proporções das concentrações anestésicas necessárias para causar amnésia e imobilidade variam significativamente entre os diferentes anestésicos inalatórios (óxido nítrico *versus* isoflurano, Quadro 14.1), sugerindo que os anestésicos podem provocar esses pontos finais do comportamento por meio de mecanismos celulares e moleculares diferentes. A potência dos anestésicos intravenosos é relativamente mais difícil de ser medida, pois não há um método disponível para medir continuamente a concentração anestésica no plasma ou sangue e a concentração livre do fármaco no seu local de ação não pode ser determinada. Geralmente, a potência dos agentes intravenosos é definida como a concentração livre no plasma (no equilíbrio) que acarreta perda de resposta à incisão cirúrgica (ou outros pontos finais) em 50% dos indivíduos (Franks e Lieb, 1994).

Mecanismos da anestesia

Os mecanismos moleculares pelos quais os anestésicos gerais exercem seus efeitos permanecem um dos maiores mistérios da farmacologia. Durante a maior parte do século XX, acreditou-se na teoria de que todos os anestésicos atuam por meio de um mecanismo comum (*a teoria unitária da anestesia*) e que a anestesia seja produzida por meio do transtorno das propriedades físicas das membranas celulares. Tal hipótese baseava-se em grande parte nas observa-

Quadro 14.1 Propriedades dos anestésicos inalatórios

ANESTÉSICO	CAM,* (%)	CAM – ACORDADO,† (%)	EC ₅₀ ‡ SUPRESSÃO DA MEMÓRIA (%)	PRESSÃO DE VAPOR, mmHg a 20°C	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO A 37°C			RECUPERADO COMO METABÓLITOS (%)
					Sangue:gás	Cérebro:sangue	Tecido adiposo:sangue	
Halotano	0,75	0,41	—	243	2,3	2,9	51	20,0
Isoflurano	1,2	0,4	0,24	250	1,4	2,6	45	0,2
Enflurano	1,6	0,4	—	175	1,8	1,4	36	2,4
Sevoflurano	2,0	0,6	—	160	0,65	1,7	48	3,0
Desflurano	6,0	2,4	—	664	0,45	1,3	27	0,02
Óxido nítrico	105,0§	60,0	52,5	Gás	0,47	1,1	2,3	0,004
Xenônio	71,0	32,6	—	Gás	0,12	—	—	0

* CAM é a concentração alveolar mínima.

† CAM-acordado é a concentração na qual são perdidas as respostas apropriadas aos comandos.

‡ EC₅₀ é a concentração que produz supressão da memória em 50% dos pacientes.

§ A Valor de CAM maior que 100% significa que seriam necessárias condições hiperbáricas para alcançar 1 CAM.

— Não disponível.

ções realizadas no fim do século XIX, de que a potência de um gás como anestésico se correlacionava com sua solubilidade em azeite de oliva. Essa correlação, chamada de regra de Meyer-Overton, interpretava a dupla camada lipídica como o provável alvo da ação anestésica. Na última década, foram observadas exceções evidentes à regra de Meyer-Overton (Koblin *et al.*, 1994). Por exemplo, mostrou-se que os anestésicos inalatórios e intravenosos podem ser enantioselectivos em suas ações como anestésicos (etomidato, estéróide, isoflurano) (Tomlin *et al.*, 1998; Lysko *et al.*, 1994; Wittmer *et al.*, 1996). O fato de que os enantiômeros exercem ações únicas mas têm propriedades físicas idênticas indica que outras propriedades além da alta solubilidade sejam importantes na determinação da ação anestésica, percepção que levou a uma busca maior da identificação dos locais específicos de ligação protéica dos anestésicos.

Um impedimento para a compreensão dos mecanismos da anestesia tem sido a dificuldade da definição precisa do que é anestesia. Tornou-se claro atualmente que um anestésico produz componentes diferentes do estado anestésico por meio de ações em diferentes locais anatômicos no sistema nervoso e pode exercer esses efeitos por meio de diferentes ações celulares e/ou moleculares. Também está se tornando evidente que os diferentes anestésicos podem produzir um componente específico da anestesia por meio de ações em diferentes alvos moleculares. Com esses conhecimentos, a teoria unitária da anestesia foi amplamente descartada. Nesta seção, vamos nos centralizar na identificação de alvos anatômicos, celulares e moleculares específicos da ação anestésica. O mecanismo ou mecanismos completos da ação anestésica ainda não foi ou foram definidos. O aspecto mais difícil é o mapeamento dos efeitos dos anestésicos em alvos moleculares específicos aos componentes comportamentais complexos que formam a anestesia, problema especialmente inquietante para os comportamentos pouco compreendidos como consciência (ver Cap. 13).

Locais anatômicos da ação anestésica. Os anestésicos gerais podem, a princípio, interromper a função do sistema nervoso em vários níveis, incluindo os neurônios sensoriais periféricos, a medula espinal, o tronco cerebral e o córtex cerebral. A delimitação exata dos locais anatômicos de ação é difícil, pois muitos anestésicos inibem difusamente a atividade elétrica no SNC. Por exemplo, o isoflurano na concentração de 2 CAM pode causar silêncio elétrico cerebral (Newberg *et al.*, 1983)! Apesar disso, estudos *in vitro* mostram que as vias corticais específicas exibem sensibilidades acentuadamente diferentes aos anestésicos inalatórios e intravenosos (MacIver e Roth, 1988; Richards e White, 1975; Nicoll, 1972), sugerindo que os anestésicos podem produzir componentes específicos do estado anestésico por meio de ações em locais específicos no SNC. De acordo com essa possibilidade, os estudos realizados por Rampil (1994) e Antognini e Schwartz (1993) demonstraram que a imobilização em resposta a uma incisão cirúrgica (o ponto final utilizado para determinar a CAM) resulta da ação dos anestésicos inalatórios na medula espinal. É improvável que a amnésia ou a inconsciência seja o resultado de ações anestésicas na medula espinal; assim sendo, diferentes componentes da anestesia são produ-

zidos em diferentes locais no SNC. Um anestésico intravenoso, a dexmedetomidina (um agonista do receptor α_2 adrenérgico) mostrou causar inconsciência por meio de ações no *locus ceruleus* (Mizobe *et al.*, 1996). Embora os locais em que outros anestésicos intravenosos e inalatórios provocam inconsciência ainda não tenham sido identificados, mostrou-se recentemente que os anestésicos inalatórios deprimem a excitabilidade dos neurônios talâmicos (Ries e Puil, 1999), sugerindo que o tálamo seja um local provável para os efeitos sedativos dos anestésicos inalatórios, uma vez que o bloqueio da comunicação talamocortical resultaria em inconsciência. Finalmente, os anestésicos intravenosos e inalatórios deprimem a neurotransmissão hipocampal (Kendig *et al.*, 1991), o que proporciona um local provável para os efeitos amnésicos dos anestésicos.

Mecanismos fisiológicos da anestesia. Os anestésicos gerais exercem 2 efeitos fisiológicos importantes em nível celular. Primeiramente, os anestésicos inalatórios podem hiperpolarizar os neurônios (Nicoll e Madison, 1982), o que pode ser um efeito importante em neurônios que desempenham um papel de marca-passo e em circuitos geradores de padrões. Também pode ser importante na comunicação sináptica, uma vez que a excitabilidade reduzida num neurônio pós-sináptico pode reduzir a probabilidade de que um potencial de ação seja iniciado em resposta à liberação do neurotransmissor. Em segundo lugar, os anestésicos inalatórios e intravenosos exercem efeitos importantes na função sináptica. Nesse sentido, vale observar que os anestésicos parecem ter efeitos mínimos na geração ou propagação do potencial de ação em concentrações que resultam em efeitos nas sinapses (Larrabee e Posternak, 1952). Demonstrou-se que os anestésicos inalatórios inibem as sinapses excitatórias e potencializam as sinapses inibitórias em várias preparações. Parece provável que esses efeitos decorram das ações pré e pós-sinápticas dos anestésicos inalatórios. Há clara evidência de que o anestésico inalatório isoflurano pode inibir a liberação do neurotransmissor (Pouresky *et al.*, 1995; MacIver *et al.*, 1996), o que pode ser mediado por meio de um efeito no mecanismo neurosecretor (van Swinderen *et al.*, 1999). Também é bastante evidente que os anestésicos inalatórios podem agir na pós-sinapse, alterando a resposta ao neurotransmissor liberado. Acredita-se que essas ações se devam às interações específicas dos anestésicos com os receptores dos neurotransmissores.

Os anestésicos intravenosos resultam em uma faixa mais estreita de efeitos fisiológicos. Suas ações predominantes ocorrem na sinapse, onde eles exercem efeitos profundos porém relativamente específicos na resposta pós-sináptica ao neurotransmissor liberado. A maioria dos agentes intravenosos age predominantemente por meio do aumento da neurotransmissão inibitória, enquanto a cetamina inibe predominantemente a neurotransmissão excitatória nas sinapses glutamatérgicas.

Ações moleculares dos anestésicos gerais. Os efeitos eletrofisiológicos dos anestésicos gerais em nível celular sugerem vários alvos moleculares prováveis para a ação anestésica. Há forte evidência de que os canais iônicos abertos por ligantes sejam alvos importantes da ação anestésica. Os canais de cloreto abertos pelo neurotransmissor inibitório chamado ácido γ -aminobutírico (receptores GABA_A; ver Cap. 17) são sensíveis às concentrações clínicas de uma ampla variedade de anestésicos, incluindo os agentes inalatórios halogenados e muitos agentes intravenosos (propofol, barbitúricos, etomidato e neuroesteróides) (Krasowski e Harrison, 1999). Em concentra-

ções clínicas, os anestésicos gerais aumentam a sensibilidade do receptor GABA_A ao GABA e dessa forma amplificam a neurotransmissão inibitória e deprimem a atividade do sistema nervoso. Parece provável que a ação dos anestésicos no receptor GABA_A seja mediada pela ligação dos anestésicos em locais específicos da proteína do receptor GABA_A, uma vez que as mutações de ponto no receptor podem eliminar os efeitos do anestésico na função do canal de cálcio (Mihic *et al.*, 1997). Também parece provável que existam locais específicos de ligação para várias classes de anestésicos, uma vez que as mutações em várias regiões (e subunidades) do receptor GABA_A atingem seletivamente as ações de vários anestésicos (Belelli *et al.*, 1997; Krasowski e Harrison, 1999). Deve-se observar que nenhum dos anestésicos gerais compete com o GABA pelo seu local de ligação no receptor. Os componentes da anestesia mediados por ações dos anestésicos nos receptores GABA_A ainda permanecem um assunto de especulações. O fato de que os GABA-miméticos podem por si só produzir inconsciência sugere um papel para os receptores GABA_A na mediação dos efeitos hipnóticos dos anestésicos gerais (Cheng e Brunner, 1985).

Também intimamente relacionados com os receptores GABA_A existem outros canais iônicos abertos por ligantes, os quais incluem os receptores de glicina e receptores neuronais nicotínicos da acetilcolina. As concentrações clínicas dos anestésicos inalatórios aumentam a capacidade da glicina de ativar os canais de cloreto abertos pela glicina (receptores de glicina), os quais desempenham um papel importante na neurotransmissão inibitória na medula espinal e no tronco cerebral. O propofol (Hales e Lambert, 1988), os neurosteróides e os barbitúricos também potencializam as correntes ativadas pela glicina, enquanto o etomidato e a cetamina não o fazem (Mascia *et al.*, 1996). Os receptores de glicina podem desempenhar um papel de mediadores da inibição das respostas aos estímulos nocivos realizada pelos anestésicos. Concentrações subanestésicas dos anestésicos inalatórios inibem algumas classes de receptores neuronais nicotínicos da acetilcolina (Violet *et al.*, 1997; Flood *et al.*, 1997). Os receptores neuronais nicotínicos podem ter um papel em mediar os efeitos analgésicos dos agentes anestésicos inalatórios.

Os únicos anestésicos gerais que não exercem efeitos significativos nos receptores GABA_A ou receptores de glicina são a cetamina, o óxido nítrico e o xenônio. Demonstrou-se que todos esses agentes inibem um tipo diferente de canal iônico aberto por ligante, o receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (ver Cap. 12). Os receptores NMDA são canais catiônicos abertos por glutamato, sendo relativamente seletivos para o cálcio e estando envolvidos na modulação em longo prazo das respostas sinápticas (potencialização em longo prazo) e na neurotoxicidade mediada pelo glutamato. A cetamina inibe os receptores NMDA por meio da ligação ao local da fenciclidina na proteína do receptor NMDA (Lodge *et al.*, 1982; Anis *et al.*, 1983; Zeilhofer *et al.*, 1992). Pensa-se que o receptor NMDA seja o principal alvo molecular para as ações anestésicas da cetamina. Estudos recentes também mostram que o óxido nítrico (Mennerick *et al.*, 1998; Jevotvic-Todorovic *et al.*, 1998) e o xenônio (Franks *et al.*, 1998; de Sousa *et al.*, 2000) são inibidores potentes e seletivos das correntes ativadas por NMDA, sugerindo que também possam causar inconsciência por meio de ações nos receptores NMDA.

Os anestésicos inalatórios têm 2 outros alvos moleculares identificados que podem ser importantes em algumas de suas ações. Alguns membros de uma classe de canais de potássio conhecidos como canais de domínio de 2 poros são ativados pelos anestésicos inalatórios (Gray *et al.*, 1998; Patel *et al.*, 1999). Esses canais são importantes para ajustar o potencial de repouso da membrana de um neurônio e podem ser o local molecular através do qual esses agentes hiperpolarizam os neurônios. Um segundo alvo é o mecanismo molecular envolvido na liberação do neurotransmissor. Evidências recentes mostram que a ação dos anestésicos inalatórios requer um complexo de proteínas (syntaxina, SNAP-25, sinaptobrevina) envolvido na liberação do neurotransmissor sináptico (van Swinderen *et al.*, 1999). Essas interações moleculares podem explicar a capacidade de os anestésicos inalatórios causarem inibição pré-sináptica no hipocampo e poderiam contribuir para o efeito amnésico dos anestésicos inalatórios.

Resumo. As evidências atuais confirmam a hipótese de que a maioria dos anestésicos gerais intravenosos age predominantemente por meio dos receptores GABA_A e talvez por meio de algumas interações com outros canais iônicos abertos por ligantes. Os inalatórios halogenados têm vários alvos moleculares, o que está de acordo com o estado anestésico completo (todos os componentes)

que induzem. O óxido nítrico, a cetamina e o xenônio constituem uma terceira categoria de anestésicos gerais que provavelmente acarreta inconsciência por meio da inibição do receptor NMDA.

ANESTÉSICOS PARENTERAIS

Princípios farmacocinéticos

Os anestésicos parenterais são compostos heterocíclicos ou aromáticos substituídos, pequenos e hidrofóbicos (Fig. 14.1). A hidrofobicidade é o principal fator que determina a farmacocinética dessa classe de fármacos (Bischoff e Dedrick, 1968; Burch e Stanski, 1983; Shafer e Stanski, 1992). Após um único bolo intravenoso, cada um desses fármacos se separa preferencialmente nos tecidos altamente perfundidos e lipofílicos do cérebro e da medula espinal, onde causam anestesia dentro de um único tempo circulatório. Subsequentemente, os níveis sanguíneos caem rapidamente, resultando na redistribuição do anestésico para fora do sistema nervoso central e de volta ao sangue, onde o mesmo se difunde em tecidos menos perfundidos como os músculos, vísceras e numa taxa mais baixa, no tecido adiposo pouco perfundido mas bastante hidrofóbico. O término da anestesia após bolos únicos de anestésicos parenterais ocorre principalmente pela redistribuição para fora do sistema nervoso central em vez do metabolismo (p. ex., ver Fig. 14.2). Após a redistribuição, os níveis sanguíneos dos anestésicos caem de acordo com uma interação complexa entre a taxa metabólica e a quantidade e lipofilicidade do fármaco armazenado nos compartimentos periféricos (Hughes *et al.*, 1992; Shafer e Stanski, 1992). Assim sendo, as meias-vidas dos anestésicos parenterais são "sensíveis ao contexto" e o grau em que uma meia-vida é contextual varia amplamente de um fármaco para outro, conforme pode ser previsto com base em suas depurações metabólicas e hidrofobicidades acentuadamente diferentes (Quadro 14.2 e Fig. 14.3). Por exemplo, após um bolo único de tiopental os pacientes em geral acordam da anestesia em 10 min; entretanto, um paciente pode necessitar de mais de um dia para acordar após uma infusão prolongada de tiopental. A maioria da variabilidade individual na sensibilidade aos anestésicos parenterais pode ser atribuída a fatores farmacocinéticos (Wada *et al.*, 1997; Wulfsohn e Joshi, 1969). Por exemplo, nos pacientes com débito cardíaco mais baixo, a perfusão relativa e a fração da dose anestésica que chega ao cérebro é mais elevada; assim sendo, os pacientes

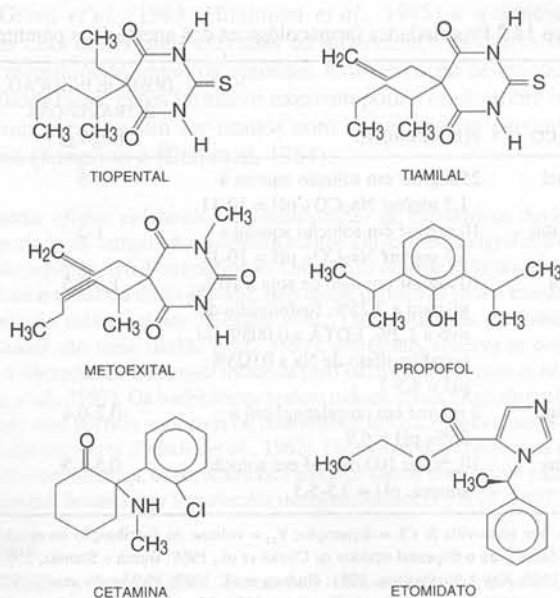


Fig. 14.1 Estruturas dos anestésicos parenterais.

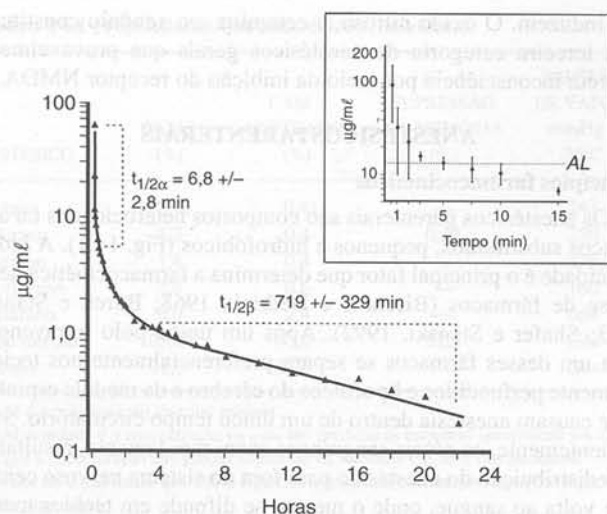


Fig. 14.2 Níveis séricos de tiopental após uma dose única de indução intravenosa.

- Os níveis séricos de tiopental após a injeção de um bolo podem ser descritos por meio de duas constantes de tempo, $t_{1/2\alpha}$ e $t_{1/2\beta}$. A queda inicial é rápida ($t_{1/2\alpha} < 10$ min) e se deve à redistribuição do fármaco do plasma e dos tecidos altamente perfundidos do cérebro e da medula espinhal para outros tecidos menos perfundidos, como músculos e tecido adiposo. Durante a fase de redistribuição, a concentração sérica de tiopental cai para níveis (AL — nível de despertar) nos quais os pacientes acordam (ver inserção — a concentração sérica média de tiopental em 12 pacientes após um bolo intravenoso de 6 mg/kg de tiopental). O metabolismo e a eliminação subsequentes são muito mais lentos e se caracterizam pela meia-vida ($t_{1/2\beta}$) superior a 10 horas. (Adaptado com permissão a partir de Burch e Stanski, 1983.)

em choque séptico e aqueles com miocardiopatia em geral necessitam de doses mais baixas de anestésicos. Os pacientes idosos normalmente necessitam de uma dose mais baixa de anestésico, principalmente devido a um menor volume de distribuição inicial (Arden *et al.*, 1986; Homer e Stanski, 1985). Conforme descrito adiante, princípios semelhantes determinam a farmacocinética dos anestésicos inalatórios hidrofóbicos com a complexidade adicional da recaptação do fármaco por meio da inalação.

Barbitúricos

Química e formulações. Os anestésicos barbitúricos são derivados do ácido barbitúrico (2,4,6-trioxoexaípirimidina), com um oxigênio ou enxofre na posição 2 (Fig. 14.1). Os 3 barbitúricos usados para anestesia clínica são o *tiopental sódico*, o *tiamilal* e o *metoexital*. O tiopental sódico é o barbitúrico mais frequentemente usado para a indução da anestesia. Todos os 3 anestésicos barbitúricos são fornecidos como misturas racêmicas, apesar da enantioseletividade em suas potências anestésicas (Andrews e Mark, 1982; Christensen e Lee, 1973; Nguyen *et al.*, 1996). Os barbitúricos são formulados como sais de sódio com 6% de carbonato de sódio e reconstituídos em água ou solução salina isotônica para produzir soluções alcalinas de 1% (metoexital), 2% (tiamilal) ou 2,5% (tiopental) com pH de 10-11. Uma vez reconstituídos, os tiobarbitúricos são estáveis em solução por até uma semana e o metoexital por até 6 semanas, caso mantido sob refrigeração. A mistura com fármacos mais ácidos comumente usados durante a indução anestésica pode resultar em precipitação do barbitúrico como ácido livre; assim sendo, a prática padrão é adiar a administração de outros fármacos até que os barbitúricos tenham deixado a tubulação para administração intravenosa.

Farmacocinética. Os parâmetros farmacocinéticos para cada fármaco são fornecidos no Quadro 14.2. Como discutido anteriormente, o principal mecanismo que limita a duração da anestesia após doses únicas é a redistribuição desses fármacos hidrofóbicos a partir do cérebro para outros tecidos. Entretanto, após doses ou infusões múltiplas, a duração da ação dos barbitúricos varia consideravelmente dependendo de suas depurações. O metoexital difere dos outros 2 barbitúricos devido à sua depuração muito mais rápida; assim sendo, ele se acumula menos durante infusões prolongadas (Schwilden e Stoekel, 1990). Infusões prolongadas ou doses muito grandes de tiopental e tiamilal podem causar inconsciência com duração de vários dias devido à lenta eliminação e ao grande volume de distribuição (Stanski *et al.*, 1980). Mesmo doses únicas de indução de tiopental e em menor grau do metoexital podem causar debilitação psicomotora com duração de até 8 h (Beskow *et al.*, 1995; Korttila *et al.*, 1975). O metoexital era usado frequentemente em pacientes submetidos a procedimentos de caráter ambulatorial nos quais o retorno rápido ao estado de alerta é particularmente desejável, mas esse papel foi preenchido amplamente pelo anestésico propofol (ver adiante). Esses 3 fármacos são eliminados principalmente por metabolismo hepático e excreção renal de metabólitos inativos (Broadie *et al.*, 1950); uma pequena fração do tiopental sofre uma reação de dissulfuração para o hipnótico pentobarbital de ação mais longa (Chan *et al.*, 1985). Cada fármaco é altamente ligado a proteínas (Quadro 14.2). A doença hepática ou outros quadros que reduzem as concentrações séricas de proteínas irão reduzir o volume de distribuição e portanto aumentar a concentração livre inicial e o efeito hipnótico de uma dose de indução (Ghoneim e Pandya, 1975).

Quadro 14.2 Propriedades farmacológicas dos anestésicos parenterais

FÁRMACO	FORMULAÇÃO	DOSE DE INDUÇÃO INTRAVENOSA (mg/kg)	NÍVEL MÍNIMO HIPNÓTICO (µg/ml)	DURAÇÃO DA DOSE DE INDUÇÃO (min)	$t_{1/2\beta}$ * (h)	CL (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	LIGAÇÃO PROTÉICA (%)	V_{ss} (l/kg)
Tiopental	25 mg/ml em solução aquosa + 1,5 mg/ml Na ₂ CO ₃ ; pH = 10-11	3-5	15,6	5-8	12,1	3,4	85	2,3
Metoexital	10 mg/ml em solução aquosa + 1,5 mg/ml Na ₂ CO ₃ ; pH = 10-11	1-2	10	4-7	3,9	10,9	85	2,2
Propofol	10 mg/ml em óleo de soja a 10%, glicerol a 2,25%, fosfolípido de ovo a 1,2%, EDTA a 0,005% ou metabissulfeto de Na a 0,025%; pH = 4,5-7	1,5-2,5	1,1	4-8	1,8	30	98	2,3
Etomidato	2 mg/ml em propilenoglicol a 35%; pH = 6,9	0,2-0,4	0,3	4-8	2,9	17,9	76	2,5
Cetamina	10, 50 ou 100 mg/ml em solução aquosa; pH = 3,5-5,5	0,5-1,5	1	10-15	3,0	19,1	27	3,1

* $t_{1/2\beta}$ = fase meia-vida β ; CL = depuração; V_{ss} = volume de distribuição no estado de equilíbrio; EDTA = ácido etilendiaminotetracético.

FONTE: dados para o tiopental obtidos de Clarke *et al.*, 1968; Burch e Stanski, 1983; Hudson *et al.*, 1983; Hung *et al.*, 1992; para o metoexital foram obtidos de Brand *et al.*, 1963; Clarke *et al.*, 1968; Kay e Stephenson, 1981; Hudson *et al.*, 1983; McMurray *et al.*, 1986; para o propofol foram obtidos de Kirkpatrick *et al.*, 1988; Langley e Heel, 1988; Shafer *et al.*, 1988; para o etomidato foram obtidos de Doenicke, 1974; Meuldermans e Heykants, 1976; Fragen *et al.*, 1983; Hebron *et al.*, 1983; para a cetamina foram obtidos de Chang e Glazko, 1974; Clements e Nimmo, 1981; White *et al.*, 1982; Dayton *et al.*, 1983.